

脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6)、同 34 型 (SCA34)、同 36 型 (SCA36) の
診断基準、疾患頻度、重症度判定についての研究

研究分担者：石川 欽也 東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・健康人生推進センター

研究協力者：大林正人¹⁾、佐藤 望¹⁾、尾崎 心¹⁾、曾我 一將¹⁾、土井 宏²⁾、三井 純³⁾、飯國
洋一郎⁴⁾、馬嶋貴正¹⁾、山根清美⁴⁾、入岡 隆⁵⁾、石浦浩之³⁾、土井晃一郎⁶⁾、森下真一⁶⁾、東美和
¹⁾、関口輝彦⁷⁾、小山主夫⁸⁾、上田直久²⁾、三浦義治⁹⁾、宮武聡子¹⁰⁾、松本直通¹⁰⁾、田中章景²⁾、辻
省次³⁾、水澤英洋^{1、11)}、古屋 徳郎¹²⁾、飯田 忠恒^{13、14)}、山田 哲夫^{13、15)}、安藤 登¹³⁾、太田浄文¹⁾、
岡田(菅野) 宏美^{16、17)}、田中 伸哉¹⁶⁾、新宅 雅幸¹⁸⁾、江石 義信¹³⁾、横田 隆徳¹⁾

- 1) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野 (神経内科)
- 2) 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学
- 3) 東京大学大学院医学系研究科神経内科学
- 4) 太田熱海病院神経内科
- 5) 横須賀共済病院神経内科
- 6) 東京大学大学院新領域創成科学研究科バイオデータベース分野
- 7) 都立神経病院神経内科
- 8) 藤沢市民病院神経内科
- 9) がん・感染症センター都立駒込病院神経内科
- 10) 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学
- 11) 国立精神・神経医療研究センター
- 12) 川口工業総合病院神経内科
- 13) 東京医科歯科大学大学院人体病理学分野
- 14) 東京大学大学院神経細胞生物学分野
- 15) 文京学院大学大学院保健医療科学研究科
- 16) 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
- 17) 北海道大学病院病理部
- 18) 滋賀県立成人病センター病理診断科

研究要旨(タイトル 脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)、同 34 型(SCA34)、同 36 型(SCA36)の診断基準、疾患頻度、重症度判定についての研究)

脊髄小脳失調症(SCA)は多数の疾患を包含する概念で、従って臨床像も多彩である。本研究では我が国で最も頻度が高い SCA の一つである脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)について世界最大級のコホートを集め、原因遺伝子の CAG リピート長と発症年齢およびホモ接合体者における遺伝子量効果などいまだ不明な部分を中心に解析した。その結果、正常リピート数が発症年齢に影響する傾向を確認し、ホモ接合体患者においては軽度ながら遺伝子量効果があることと発症後の重症化が速い傾向を世界で初めて見出した。また、近年新しく発見があった脊髄小脳失調症 34 型(SCA34)と脊髄小脳失調症 36 型(SCA36)について、疫学と疾患の診断基準を明らかにした。SCA36 については東京医科歯科大学およびフランス、ドイツで集積した合計 558 家系の原因不明の SCA 患者について変異検索を行った。また SCA34 は原因未同定 SCA の 2 家系の臨床的・画像的特徴を記載し、分子遺伝学的な解析を行なった。SCA34、SCA36 のいずれについても明確な臨床的特徴を有しており、診断基準に提言できる成果を得た。

A. 研究目的

脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)は、常染色体優性遺伝性の小脳失調を呈する神経変性疾患の 1 つで、電位依存性カルシウムチャンネル $\alpha 1A$ サブユニット遺伝子(*CACNA1A*)のエクソン 47 における CAG リピートの伸長が原因である。CAG リピートはポリグルタミン(polyQ)に翻訳され、伸長した polyQ を有する $\alpha 1A$ サブユニット蛋白($Ca_v2.1$)は凝集体を形成し、ポリグルタミン病の 1 つとされる。SCA6 ホモ接合体では遺伝子量効果の報告があるが、否定する報告もある。今回 SCA6 ホモ接合体の遺伝子量効果を検証するため、単一施設で最大規模の SCA6 コホートを解析した。

脊髄小脳失調症 36 型(SCA36)は、小脳失調に舌などの筋萎縮などを伴う SCA として岡山大学・京都大学らのグループが発見した疾患¹⁾で、その後、スペインでもその存在が報告されている。しかし、その他の国や日本国内の地域差など、SCA36 の頻度については不明である。また、SCA36 の臨床的特徴を明らかにすることも重要である。このため当施設に全国から依頼があった原因未同定の脊髄小脳変性症患者の中から、SCA36 の遺伝子変異を探索し、陽性者の臨床像を明らかにすることにした。また、フランスお

よびドイツの有力施設と共同し、原因未同定の SCA 患者の中から SCA36 の変異を探索することにし、国際視野での検索を行った。

一方、これまで多くの脊髄小脳失調症(SCA)の原因遺伝子が同定されてきたが、今なお、2 割から 3 割程度の SCA 家系(発端者)は未同定 SCA に分類されている状況であり、SCA の診療上の、あるいは診断アルゴリズム上の問題となっていた。本研究では近年の連鎖解析と次世代シーケンシングを組み合わせた方法により特徴的な臨床経過と画像所見を呈する未同定 SCA の 2 家系について原因遺伝子変異の同定を図った。その成果は診断基準の策定にも重要であるため、ここに報告する。

B. 研究方法

SCA6 について：東医歯大神経内科で 2004 ~ 2015 年の間に SCA6 と遺伝子診断し、詳しい臨床情報が得られたホモ接合体 3 例を含む 119 例を集めた。また、同期間に剖検となった SCA6 ホモ接合体 1 例をあわせて解析した。ホモ接合体 4 例の発症年齢、症状の進行、小脳失調以外の症状をまとめた。ホモ接合体の発症年齢について、116 例のヘテロ接合体での解析と比較し

た。また、1例の SCA6 ホモ接合体剖検例を病理学的に検索した。

SCA36 について：既知 SCA のリピート伸長型変異が陰性であった小脳失調症症例について、SCA36 の NOP56 遺伝子のイントロン 1 内の GGCTG リピートの検査を行った。方法は、リピート配列の存在を検出する repeat primed PCR 法と、伸長鎖を増幅するフラグメント解析の両方で行った^{1), 2)}。検体は東京医科歯科大学だけでなく、フランス・サルペトリエ病院、ドイツ・ミュンヘン大学ならびにチュービンゲン大学での集積例について解析した。

SCA34 について：日本人未同定 SCA の 2 家系の構成員 11 名(家系 A:9 名、家系 B:2 名)について、適切な説明と同意取得(インフォーム・ドコンセント)・署名を得て研究を行なった。臨床的特徴を解析するとともに MRI 画像の解析、さらに遺伝子採血を行い通常の遺伝子診断のほか、高密度 SNP アレイを用いた連鎖解析、次世代シーケンシングによる解析を行なった。

(倫理面への配慮)

研究は東京医科歯科大学医学部遺伝子解析に関する倫理審査委員会の承認を得て行なわれた。

C. 研究結果

SCA6 について：SCA6 の CAG リピート伸長がホモ接合体の 4 例は両親の発症がはっきりせず、家系内において遺伝子量効果があると考えられた。異なる家系のヘテロ接合体における発症年齢と CAG リピート数の間の相関関係と比較すると、ホモ接合体の発症年齢は分布の 95%信頼区間に含まれたが、例数の多い 21 および 22CAG リピート数のそれぞれの群の中では、ホモ接合体の発症年齢が早い傾向がみられた。また、以前に我々が報告³⁾したようにヘテロ接合体において発症年齢と両アレルの CAG リピート数の総和との間にも負の相関があり、ホモ接合体もそ

の分布に従うことを確認した。さらに、22CAG リピート数のヘテロ接合体の群では、発症年齢と対側アレルの CAG リピート数との間に有意な弱い負の相関を認め、20/22CAG リピートを有するホモ接合体はその分布に従った。

神経症状の進行は、ホモ接合体 4 例中 2 例で車いす使用になるまでの年数が 9-10 年であった。小脳失調以外の症状は少なかった。

SCA6 ホモ接合体の剖検例を Ca_v2.1 凝集体形成含め神経病理学的に解析し、小脳以外に胸髄クラーク柱や淡蒼球内節における神経細胞脱落や小脳プルキンエ細胞以外の弱い染色性の凝集体形成がみられた。

SCA36 について：正常コントロールでの配列の GGCTG リピートの繰り返し回数は、日本人 265 人、ドイツ 303 人、フランス 285 人で確認したところ 2~11 であった。これに対して、日本人 SCA 患者 231 例中 5 例、フランス人 SCA 患者 270 例中 21 例(12 家系)に repeat primed PCR 法で異常伸長を検出した。全 SCA の中の SCA36 の頻度は日本、フランスとも 2%以下程度で在った。一方、ドイツ人 SCA 患者 175 例には 1 例も SCA36 は見出さなかった。このうち、フラグメント解析では、日本人より 1 家系 1 名、フランス人から 2 家系 2 名において、25~31 回程度と正常者よりわずかに増加しているリピート伸長を認めた。これらの短いリピートを有する 3 例のうち、症状が軽微な例が 2 例あったが、残る 1 例は長い通常型変異の患者とあまり差がなかった。また、ハプロタイプ解析を行ったところ、フランス人家系、日本人家系ともリピート領域の近傍におけるハプロタイプは共通していた。

日本人 SCA36 患者では球症状など下位運動ニューロン徴候を認めたが、フランス人 SCA36 患者では明らかではなかった。一方、日本人とフランス人に共通する症候は、小脳失調以外に、聴力低下(60%)、位置性振戦(28%)、認知機能障

害(24%)、眼瞼下垂(24%)が比較的多く、末梢神経伝導検査での感覚神経優位の軸索障害パターンが認められることもあった。

SCA34 について：2 家系の患者での発症は 10 歳代から 50 歳代であり、症状は緩徐進行性の歩行失調を主訴とした。神経学的診察では眼球運動障害・構音障害・四肢体幹の失調・錐体路徴候・膀胱直腸障害を認めた。脳 MRI では小脳・橋の萎縮と、MRI を施行できた 6 例全例において多系統萎縮症において特徴的とされる橋十字サインまたは橋正中線状高信号を認めた。SNP アレイを用いた連鎖解析と次世代シーケンスを用いて ELOVL4 遺伝子にヘテロ接合性の新規変異 c.736T>G、 p.W246G を同定した。

D. 考察

SCA6 について：家系内での発症年齢に対する遺伝子量効果はあるが、異なる家系間においては発症年齢が早い傾向に留まった。22CAG リピート数の群の解析からも、発症年齢と対側アレルの CAG リピート数との間に有意な弱い負の相関を認め、20/22CAG リピートを有するホモ接合体はその分布に従い、やはり対側アレルの CAG リピート数が長いことが発症年齢を早めることを示唆していると考えられた。以上から SCA6 ホモ接合体において発症年齢に対する弱い遺伝子量効果があると考えられた。発症年齢に対する対側 CAG リピート数の影響など今後より多数例での検証が必要と考えられた。

症状の経過については、車いす使用になるまでの期間は、ヘテロ接合体で 12.8-35.2 年という報告があり⁴⁾、今回の 2 例のホモ接合体では症状の進行が早い可能性があると考えられた。

病理学的には、ヘテロ接合体で既報にない小脳外での神経細胞脱落や凝集体形成がみられ、HD や MJD/SCA3 のホモ接合体の病理報告と同様に幅広く影響を及ぼしている可能性があると考えられた。

SCA36 について：本研究で SCA36 の頻度は、全優性遺伝性脊髄小脳変性症(SCA)の約 2%程度と、決して高くはないものの、集積地である西日本の一部の地域以外にも確かに存在することが判明した。その臨床的特徴は、従来言われている通り、小脳失調症、聴力低下、認知機能障害、そして小脳失調症状に 10 年程度遅れて出現することが多い球麻痺や四肢筋萎縮などの下位運動ニューロン徴候と捉えることができる。ただし、我々の症例では、下位運動ニューロン徴候が不明瞭な症例も多数存在しており、この徴候にとらわれすぎるとは、SCA36 を見逃す危険性があると考えた。

遺伝子探索の方法に関しては、repeat-primed PCR 法が全例で陽性であったが、中には fragment 解析で検出が可能な範囲の短い伸長を有する例も見つかった。このように短い伸長を有する症例は、長い伸長鎖を有する通常の症例より発症年齢が遅い傾向があった。今後、多くの SCA36 のスクリーニングに、repeat-primed PCR 法だけでなく、fragment 解析も行い、短い伸長を有する症例の臨床像が軽度であるのかを検証する必要がある。

SCA34 について：当該 ELOVL4 遺伝子変異は、先年報告されたフランス・カナダ家系にて同定された変動性紅斑角皮症を伴う脊髄小脳失調症(SCA34)と関連する原因変異(p.L168F)と allelic な変異であり、この変異の同定により、ELOVL4 が SCA の原因遺伝子としてより確実となったと同時に、我々の 2 家系とフランス・カナダ家系の違いも大きく、SCA34 の臨床的スペクトラムを拡張するものと考えられる。

また、SCA34 におけるこの変異(p.W246G)をもつ患者は、多系統萎縮症にも似た MRI 所見を有しているため、SCA や多系統萎縮症の診断においては、橋十字サイン・橋正中線状高信号を呈する SCA で既に知られた SCA2 や SCA3/MJD の他

に特に SCA34 にも留意すべきであると考えられた。

E. 結論

SCA6 においてはホモ接合体患者では発症年齢に対する弱い遺伝子量効果があると考えられた。通常のヘテロ接合体患者でも発症年齢に対する対側アレルの CAG リピート数の影響、症状や病理学的変化に対する遺伝子量効果について多数例での検討が必要である。

SCA36 では小脳失調以外に聴力低下や位置性振戦、認知機能障害、眼瞼下垂、末梢神経伝導検査での感覚神経優位の軸索障害パターンなどの特徴的な臨床徴候を呈するので、これらの臨床的特徴を知ることは、頻度は必ずしも高くないが SCA の臨床的鑑別に重要であると思われる。球麻痺症状などの下位運動ニューロン徴候が明瞭ではない場合でも、上記症候の一部でもある例では、SCA36 を疑う必要がある²⁾。

SCA34 では臨床的に多系統障害型の症候を呈し、画像上は多系統萎縮症にも類似した橋・小脳萎縮と橋十字サイン・橋正中線状高信号を呈したため、SCA や多系統萎縮症の診断上注意が必要である。

[参考文献]

[雑誌]

1. Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, Habu T, Liu W, Okuda H, Koizumi A. Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet.* 2011 Jul 15;89(1):121-30.
2. García-Murias M, Quintáns B, Arias M, Seixas AI, Cacheiro P, Tarrío R, Pardo J, Millán MJ, Arias-Rivas S, Blanco-Arias P, Dapena D, Moreira R,

Rodríguez-Trelles F, Sequeiros J, Carracedo A, Silveira I, Sobrido MJ. 'Costa da Morte' ataxia is spinocerebellar ataxia 36: clinical and genetic characterization. *Brain.* 2012 May;135(Pt 5):1423-35.

3. Takahashi H, Ishikawa K, Tsutsumi T, Fujigasaki H, Kawata A, Okiyama R, Fujita T, Yoshizawa K, Yamaguchi S, Tomiyasu H, Yoshii F, Mitani K, Shimizu N, Yamazaki M, Miyamoto T, Orimo T, Shoji S, Kitamura K, Mizusawa H. A clinical and genetic study in a large cohort of patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Hum Genet.* 2004; 49(5):256-64.
4. Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 118.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Obayashi M, Stevanin G, et al. Spinocerebellar ataxia 36 exists in diverse populations and can be caused by a short hexanucleotide GGCTG repeat expansion. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry.* 2014, Dec 4. Online.
2. Ozaki K, Sanjo N, Ishikawa K, Higashi

- M, Hattori T, Tanuma N, Miyata R, Hayashi M, Yokota T, Okawa A, Mizusawa H. Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis. *Neurology and Clinical Neuroscience*, In press.
3. Ozaki K, Irioka T, Ishikawa K, Mizusawa H. CADASIL with a Novel NOTCH3 Mutation (Cys478Tyr). *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. In press.
 4. Ota K, Obayashi M, Ozaki K, Ichinose S, Kakita A, Tada M, Takahashi H, Ando N, Eishi Y, Mizusawa H, Ishikawa K. Relocation of p25 /tubulin polymerization promoting protein from the nucleus to the perinuclear cytoplasm in the oligodendroglia of sporadic and COQ2 mutant multiple system atrophy. *Acta Neuropathol Commun*. Sep 11; 2(1):136, 2014. [Epub ahead of print]
 5. Yamashita C, Tomiyama H, Funayama M, Inamizu S, Ando M, Li Y, Yoshino H, Araki T, Ichikawa T, Ehara Y, Ishikawa K, Mizusawa H, Hattori N. The evaluation of polyglutamine repeats in autosomal dominant Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 35(7):1779.e17-21, 2014.
 6. Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, Yamane K, Irioka T, Ishiura H, Doi K, Morishita S, Higashi M, Sekiguchi T, Koyama K, Ueda N, Miura Y, Miyatake S, Matsumoto N, Yokota T, Tanaka F, Tsuji S, Mizusawa H, Ishikawa K. A novel mutation in ELOVL4 leading to spinocerebellar ataxia (SCA) with the hot cross bun sign but lacking erythrokeratoderma: a broadened spectrum of SCA34. *JAMA Neurology*. 2015; 72; 797-805.
 7. Soga K, Ishikawa K, Furuya T, Iida T, Yamada T, Ando N, Ota K, Kanno-Okada H, Tanaka S, Shintaku M, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. Gene dosage effect in spinocerebellar ataxia type 6 homozygotes: a clinical and neuropathological study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017; 373; 321- 328.
 8. 石川欽也. 小脳性 hypotonia. *神経内科* 85(1)25-27, 2016.

2. 学会発表

- K. Soga, K. Ishikawa, T. Furuya, H. Mizusawa, T. Yokota. A clinical and neuropathological study on homozygous mutations with spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). 第 57 回日本神経学会学術大会. 神戸. 2016 年 5 月 18 日.

3. 総説・書籍等

1. 石川欽也. XV. 小脳の障害と運動失調. 1. 小脳の解剖と機能. In: 橋本信夫監修、三國信啓、深谷 親編集、「脳神経外科プラクティス. 3. 脳神経外科医のための脳機能と局在診断」文光堂、2014; 278-282.
2. 石川欽也. XV. 小脳の障害と運動失調. 2. 小脳機能障害の分類. In: 橋本信夫監修、三國信啓、深谷 親編集、「脳神経外科プラクティス. 3. 脳神経外科医のための脳機能と局在診断」文光堂、2014; 283-284.
3. 石川欽也. XV. 小脳の障害と運動失調. 3. 小脳機能障害の評価. In: 橋本信夫監修、三國信啓、深谷 親編集、「脳神経外科プラクティス. 3. 脳神経外科医のための脳機能と局在診断」文光堂、2014; 285-287.
4. 石川欽也、水澤英洋. 脊髄小脳変性症の分

類 . In: 別冊 日本臨床 . 新領域別症候群シリーズ No.27. 神経症候群(第2版) その他の神経疾患を含めて . II. 日本臨床、2014; 330-335.

5. 佐藤 望、石川欽也、水澤英洋 . 16q-ADCA (SCA31) . In: 別冊 日本臨床 . 新領域別症候群シリーズ No.27. 神経症候群(第2版) その他の神経疾患を含めて . II. 日本臨床、2014; 365-368.
6. 石川欽也、水澤英洋 . 周期性失調症 II 型 . In: 別冊 日本臨床 . 新領域別症候群シリーズ No.27. 神経症候群(第2版) その他の神経疾患を含めて . II. 日本臨床、2014; 452-455.
7. 石川欽也 . 脊髄小脳変性症、ALS . In: 星恵子、大野 勲、齋藤英胤、藤井 聡、増子佳世、三木知博、水谷顕洋、武藤章弘、山下直美 編集、「やさしい臨床医学テキスト」第3版 薬事日報社、2014; 43-45 .
8. 石川欽也 . 脊髄小脳変性症 . In: 福井次矢、高木 誠、小室一成総編集 . 今日の治療指針、東京、医学書院、2017年;918頁 920頁 .

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得

1. 発明の名称 : ALS の原因タンパク毒性を軽減する核酸

石川欽也、水澤英洋、永井義隆、横田隆徳、石黒太郎、佐藤 望、和田圭司

出願番号 : 特願 2014-244034

(東京医科歯科大学/国立精神・神経医療研究センター)

【出願日 : 平成 26 年 12 月 2 日】

2. 発明の名称 : 脊髄小脳失調症 3 1 型 (SCA31) 治療剤

石川欽也、水澤英洋、永井義隆、石黒太郎、佐藤 望、和田圭司

出願番号 : 特願 2014-244350

(東京医科歯科大学/国立精神・神経医療研究センター)

【出願日 : 平成 26 年 12 月 2 日】

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

プリズム順応課題による小脳視覚運動順応機能検査の開発

研究分担者 宇川 義一 福島県立医科大学神経内科教授

研究協力者 花島律子, 清水崇宏, 堤涼介 北里大学医学部神経内科

研究要旨

従来の運動失調症状以外の小脳機能障害を検出するため、小脳の機能の一つの視覚運動順応機能の評価を臨床の場で利用することを目的に、プリズム順応を用いて検討してきた。近年、病態発生機序に小脳プルキニエ細胞が関与していると示唆されている本態性振戦では、小脳性運動失調は認めないがプリズム順応の異常が検出され、運動失調症状では検出できない小脳機能異常の存在が示唆された。また、脊髄小脳変性症患者においてTRH療法前後での小脳失調臨床スケール(SARA)とプリズム順応課題の成績変化を分析した。TRH療法前後でSARAに有意な改善を認めたが、プリズム順応課題の残効果には有意な変化を認めなかった。SARAの下位項目では特に立位に改善が見られた。体幹のバランス障害と小脳の順応機能は別的小脳機能を検出している可能性が示唆された。これより、プリズム順応を用いて従来の運動失調症状以外の小脳機能の検出が簡便に行える可能性がある。

A. 研究目的

通常の臨床症状で観察する小脳性運動失調症状とは異なる、小脳の環境への順応機能を臨床の現場で簡便に検出する方法の開発が本研究の目的である。

まず、順応機能を客観的に評価する検査法としてプリズム順応課題を使用し、脊髄小脳変性症患者で異常が検出できるか明らかにすることを目的とした。次に、小脳機能異常の関与が示唆されながら、臨床症状では運動失調が明らかではない疾患で、小脳の順応機能の異常が検出できうるか明らかにし、新しい小脳機能検査法として意味があるか検討することを次の目的とした。更に、治療の客観的な評価法として、従来の運動失調症状を評価するScale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) と別な機能の評価する検査としてプリズム順応を用いることができるか検討した。

B. 研究方法

プリズム順応課題：小脳の環境への順応機能を評価する方法として、視覚誤差を与えた環境下での運動調節が適切と考え、プリズム順応課題を用いた。プリズム順応課題では、プリズムメガネで視野を水平方向に偏倚させた環境下で、ターゲットに手を当てる課題を行い、ターゲットと実際に手が当たった場所との誤差の推移を記録した。また順応が起きたあとにプリズム眼鏡を外した場合に、逆方向への誤差が生じるaftereffectも順応の指標として用いた。プリズム装着後の施行のはじめの10回は視界の遮断を行い、記憶の保持（忘却過程）を検討した。その後、視覚情報を与えて新しい状態への再学習の過程を観察した。

急な外乱を与える方法(abrupt法)と段階的に少しずつ外乱を与える方法(gradual法)の2種類をおこなった。

abrupt法は、30回プリズムなしで25cm先の標的

に向かって指を当てるタスクを行った後、20度のプリズム眼鏡をかけて50回施行する。その後、プリズム眼鏡を外し再び30回タスクを行った。gradual法では、プリズム装着時の施行を100回とし、プリズム眼鏡の偏倚を徐々に加えていき、90回目で20度の偏倚を起こすようにし、100回まで保持した。1) abrupt法とgradual法の比較の検討では、対象は純粋小脳型SCD (SCA6, SCA31など) 13人と年齢を合致させた正常被験者
2) 小脳性運動失調を通常呈さないが、発生機序には小脳プルキニエ細胞が関与していることが示唆されている神経疾患として本態性振戦での検討をおこなった。対象は本態性振戦20人と年齢を合致させた健常ボランティア20人とした。プリズム順応課題のabrupt法で評価した。
3) 治療効果の評価についての検討では、本邦で脊髄小脳変性症の治療として保険適応があるTRH療法前後でのプリズム順応の変化を検討した。対象は脊髄小脳変性症患者8例（男性4例、女性4例、MSA-C 3例、SCA3 2例、SCA6 3例）。TRH療法としてプロチレリン2mgを経静脈的に1日1回14日間連日投与し、その前後でSARAの変化、プリズム順応課題（abrupt法）における残効果の変化について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究開始前に北里大学医学部倫理委員会に研究課題名「プリズム眼鏡で視野がずれた環境下での運動適応過程の神経疾患での分析」として申請し承認されている(承認番号B14-79)。課題開始前に、上記で承認された説明用文書を用いて説明を行い、同意書へ署名にて自由意思での参加を確認した。説明用文書にも記載の通り、不快感その他に伴う途中で中止が可能であり、中止による不利益がないことを事前に説明し、薬剤投与期間中・課題施行中にも、不快感などについて確認したが、全被験者で問

題なく、最後まで遂行可能であった。また、事後に特記すべき有害事象は認められなかった。

C . 研究結果

1) abrupt法とgradual法の比較の検討では、健常者とSCAの両方でgradual法でのプリズム順応の程度が優っている傾向があった。

2) 本態性振戦患者では、従来の小脳性運動失調症状が見られないにもかかわらず、プリズム順応が健常者に比べて有意に減少していた。

3) TRH療法後においてTRH療法前と比較してSARAの総得点に有意な改善を認め、SARAの下位項目では特に立位の項目での改善がみられた。一方、プリズム順応課題の残効果には明らかな変化を認めなかった。

D . 考察

脊髄小脳変性症の小脳の順応機能の異常の検出を、臨床の現場で簡便に行うためには、プリズム順応課題の

abrupt法が使用できると考えられた。

本態性振戦患者では、プリズム順応課題が障害されており、臨床的に従来から言われている小脳性運動失調が明らかではないが、小脳の順応機能が障害されていることが示唆された。小脳機能障害が本態性振戦の発症機序に関与するという動物実験などの報告と合致している。これまで検出できなかった小脳機能障害を、プリズム順応課題により検出できる可能性がある。

また、TRH療法により立位などの失調症状に改善がみられたが、プリズム順応の改善はみられないことから、プリズム順応は、SARAとは違う小脳機能の客観的評価法として用いることができると考えられた。

E . 結論

プリズム順応は、小脳の視覚運動順応機能を臨床の現場で簡便に評価する方法として用いることが可能と考えられた。プリズム順応課題を、臨床症状の評価のみでは検出のできなかった、従来の小脳機能異常の把握や、臨床症状意外の治療効果の客観的な評価法として有益な手段になると考えられる。

F . 健康危険情報

特記事項なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Hanajima R, Shadmehr R, Ohminami S, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N, Terao Y, Tsuji S, Ugawa Y, Uchimura M, Inoue M, Kitazawa S. Modulation of error-sensitivity during a prism adaptation task in people with cerebellar degeneration. *J Neurophysiol.* 2015 ;114(4):2460-71.

2) 花島律子 プリズム順応 *Clinical Neuroscience* 2016; 34(1) 99-101

3) Hanajima R, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N, Ugawa Y. Cerebellar dysfunction in essential tremor. *Mov Disord.* 2016; 31:1230-4.

4) 清水崇宏, 花島律子. プリズム順応. *神経内科.* 第86巻 第3号, 2017年. 科学評論社. 印刷中

2. 学会発表

1) 花島律子, 内村元昭, 北澤茂, 大南伸也, 堤涼介, 清水崇宏, 田中信行, 寺尾安生, 宇川義一 脊髄小脳変性症患者 (Spino-cerebellar degeneration: SCD) におけるプリズム順応障害と小脳性運動失調の関係 第55回日本神経学会学術大会 福岡 2014年5月

2) 清水 崇宏, 花島 律子, 堤 涼介, 清水 和敬, 宇川 義一, 西山 和利: 脊髄小脳変性症でのプリズム順応課題に対するTRH療法の効果, 第57回日本神経学会学術大会, 2016年5月20日, 神戸.

3) 清水 崇宏, 花島 律子, 堤 涼介, 清水 和敬, 宇川 義一, 西山 和利: 脊髄小脳変性症でのプリズム順応課題に対するTRH療法の効果, 第10回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス, 2016年10月8日, 京都.

4) 清水 崇宏, 花島 律子, 堤 涼介, 清水 和敬, 宇川 義一, 西山 和利: 脊髄小脳変性症でのプリズム順応課題に対するTRH療法の効果, 第46回日本臨床神経生理学会学術大会, 2016年10月29日, 郡山 (臨床神経生理学 44巻5号 Page449).

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索

研究分担者：吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院 神経内科学

研究協力者：山口 浩雄 九州大学大学院医学研究院 神経内科学

グザリアイ ママティジャン 九州大学大学院医学研究院 神経内科学

山崎 亮 九州大学大学院医学研究院 神経内科学

樋渡 昭雄 九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学

松下 拓也 九州大学大学院医学研究院 神経内科学

研究要旨

多系統萎縮症(MSA)のバイオマーカー探索のため、初期症状が類似し鑑別が困難な遺伝性脊髄小脳変性症患者(hereditary SCD)とMSA患者の髄液中サイトカイン(27種)を同時測定し、臨床経過やMRI画像所見との関連性を比較検討した。MSA患者髄液では、hSCD患者と比較しIL-1β、IL-1raおよびIFN-γなどの炎症性サイトカインレベル上昇を認めた。また、MSA患者において髄液中MCP-1(CCL2)レベルと罹病期間に負の相関を認め、髄液中IL-6レベルと橋底部径にも負の相関を認めた。これらの相関はhSCD患者では見られなかった。このことから、MSAの初期病態形成において、末梢の炎症細胞が密接に関与し、また橋の萎縮など組織学的変化にIL-6が関与していることが示唆された。さらに、MSAおよびhSCD両疾患の鑑別および疾患進行度を反映するMSAの末梢血バイオマーカーを探索するため、MSAおよびhSCDにおける患者末梢血単球の分類および機能解析をフローサイトメーターで行なった。その結果、Intermediate単球の割合は、健常者(n=4)、hSCD(n=6)、MSA-C(n=4)でそれぞれ4.0%、3.6%、2.1%でMSA-Cで低下傾向であった。CD62L+/Intermediate単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-Cでそれぞれ33.7%、17.4%、9.9%でMSA-Cで低下傾向であった。また、CCR2+/Non-classical単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-Cでそれぞれ3.8%、6.2%、1.3%でMSA-Cで低下傾向であった。今後、症例数を増やし、特にMSA-Cの疾患進行度を反映する末梢血単球バイオマーカーを探索する。MSA-C疾患初期における末梢血単球を中心とした炎症性機序を抑制できれば、疾患の進行抑制治療につながる可能性がある。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)の30%は遺伝性、残りの70%は孤発性であり、そのうち65%は多系統萎縮症(MSA)と考えられている(1)。MSAは中年期以降に発症する孤発性神経変性疾患で、そのうちMSA-Cは初期症状が遺伝性脊髄小脳変性症(hereditary SCD)と類似しているものの経過が早いいため、両者の鑑別は治療計画の立案や予後予測の面で重要である。近年の報告では、MSAの病態生理におけるグリア炎症の関与が指摘され(2)、髄液中の炎症性サイトカインレベルが疾患進行と連動していることが予想される。

我々は、MSAおよびhSCDにおける髄液サイトカインレベルと、罹病期間や脳萎縮等の疾患進行度とを比較検討し、両疾患の鑑別および疾患進行度を反映するバイオマーカーを探索した。さらに、

MSA-CおよびhSCD両疾患の鑑別および疾患進行度を反映するMSA-Cの末梢血バイオマーカーを探索するため、MSA-CおよびhSCDにおける患者末梢血単球の分類および機能解析をフローサイトメーターで行い、MSA-Cの病態生理における炎症性機序を明らかにし、新規治療法開発の足がかりとすることを目標とし研究を行った。

B. 研究方法

髄液サイトカインレベルの測定

2005年1月から2013年6月に当科に入院しMSA-CあるいはhSCDと診断された患者32名の臨床データ(性別、発症年齢、髄液採取時年齢、罹病期間)およびMRI画像(小脳虫部上下最大径、小脳虫部前後径、橋最大前後径、延髄前後径、延髄横径)と、採取後凍結未解凍の髄液サンプル中の炎症性サイトカインレベル(IL-1β、IL-2、IL-4、IL-5、

IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12 (p70)、IL-13、IL-15、IL-17A、IFN- γ 、TNF- α 、CXCL8/IL-8、CXCL10/IP-10、CCL2/MCP-1、CCL3/ MIP-1 α 、CCL4/MIP-1 β 、CCL5/RANTES、CCL11/eotaxin、G-CSF、GM-CSF、PDGFbb、bFGF、VEGF、IL-1ra)との関連性を検討した。髄液サイトカインレベルは、蛍光ビーズサスペンションアレイアッセイにて測定した。統計学的解析には、student-t検定、ANOVA with Tukey's post hoc analysis、linear regression model を用いた。

フローサイトメーターによる末梢血単球の分類および機能解析

当科の入院および外来患者で、MSA-C あるいは hSCD と診断された患者の末梢血より単球を分離し、それらの表面マーカー(CD14, CD16, CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を標識し、フローサイトメトリー法で評価する。MSA-C、hSCD 患者末梢血において、Classical (CD14⁺⁺CD16⁻)、Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)、Non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺)それぞれの単球の比率を比較する。また、Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球で表面マーカー(CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を発現している比率を比較する。さらに患者の臨床データ(性別、発症年齢、採血時年齢、罹病期間)と、フローサイトメーターで得られた患者末梢血単球の解析結果との関連性を検討する。健常者 20 例、MSA-C 20 例、hSCD 20 例を目標に計測を実施する。

(倫理面への配慮)

本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理委員会にて承認されている(許可番号 24-218、26-398)。

C. 研究結果

髄液サイトカインレベル

患者背景は発症年齢(MSA-C: 59.1 歳、hSCD: 44.7 歳)と髄液採取時罹病期間(MSA-C: 25.2 ヶ月、hSCD: 125.9 ヶ月)に有意差があったが、その他(年齢、性別)は両疾患群で有意差を認めなかった。髄液サイトカインレベルの単項目比較では、IL-1 β (p=0.0343)、IL-1ra (p=0.0213)、IFN- γ (p=0.0361)が MSA-C 群で高値であった。また、髄液中 MCP-1 レベルは MSA 群と hSCD 群で有意差を認めなかったが、MSA-C 群における髄液中 MCP-1 レベルは罹病期間と有意な負の相関を示した(p=0.0088, R=0.57, 相関係数: -0.5)。MRI 画像所見の比較では、MSA-C 群で hSCD 群に比し橋前後径の有意な萎縮を認めた(MSA-C: 19.2mm、hSCD: 21.6mm, p=0.0008)。さらに、MSA-C 群では、橋の萎縮と髄液中 IL-6 レベルが正の相関を呈していた(p=0.0274, R=0.49)。

末梢血単球の分類および機能解析

Intermediate 単球の割合は、健常者(n=4)、hSCD (n=6)、MSA-C(n=4) でそれぞれ 4.0%、3.6%、2.1% で MSA-C で低下傾向であった。Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球で、表面マーカー(CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を発現する比率の比較では、CD62L⁺/Intermediate 単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-C でそれぞれ 33.7%、17.4%、9.9% で MSA-C で低下傾向であった。また、CCR2⁺/Non-classical 単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-C でそれぞれ 3.8%、6.2%、1.3% で MSA-C で低下傾向であった。

D. 考察

髄液中炎症性サイトカインレベル上昇については、MSA-C 群で上昇しており、同様に運動失調症を呈する hSCD では上昇を示さなかった。このことは、MSA の病態形成に炎症性機序が特に重要な役割を担っていることを示唆する。既報告でも、MSA 患者血清中の炎症性サイトカイン上昇⁽¹⁾や剖検脳における泡沫状マクロファージ浸潤⁽²⁾など、MSA 病態における炎症性機序を支持している。また、興味深いことに、髄液中 MCP-1 レベルについては、各疾患間では明らかな有意差を認めなかったが、MSA でのみ罹病期間と負の相関を認め、また IL-6 は橋の萎縮と相関関係が見られた。MCP-1 レベルは、疾患初期は正常値より高値で、慢性期には正常値を下回っていたことから、MCP-1 による末梢の CCR2(MCP-1 の受容体)発現細胞(単球、T 細胞、NK 細胞、B 細胞など)の病変部への動員は疾患初期に行われ、慢性期にはこれらの末梢炎症細胞の関与は少ないことが考えられる。また、IL-6 は主に単球系細胞から放出され、脳内ではグリア細胞が主要な産生細胞として知られている⁽³⁾。疾患初期に脳内へ浸潤した単球とともに、脳内で活性化したミクログリアも IL-6 を産生し、これらの炎症性サイトカインがグリア炎症に寄与している⁽³⁾可能性が考えられる。

MSA に対する抗炎症治療はすでに試みられている。MSA マウスモデルにミノサイクリンを投与すると、ミクログリアの活性化抑制を介して症状が改善する⁽⁴⁾。実際の患者でも、免疫グロブリン静注療法によって日常生活動作(UMSARS-1)の改善が見られた⁽⁵⁾。このように抗炎症治療は MSA に一定の効果があると思われるが、患者へのミノサイクリンによる治療は効果がなかったとする報告もある⁽⁶⁾。これについては、投与時期が遅きに失したのが原因と考察されており、より疾患早期に IVIg やミノサイクリンなどによる抗炎症治療を行うことが望まれる。そのためにも、初診時の髄液検査で炎症性サイトカインや MCP-1、IL-6 を測定し、これらの値が高値であれば抗炎症治療を行うことで症状の改善や進行抑制が得られる可能性が高い。

ヒト末梢血単球は表面マーカーである CD14、

CD16 の発現割合により3つのサブタイプに分類される。CD14 は自然免疫系の構成要素の一つであり、共受容体としてTLR4 あるいはMD-2 と共に働き、細菌に由来するLPS を認識する。CD16 はIgG 型抗体のFc レセプターであり、IgG 型抗体と結合しNK 細胞を活性化する。3つのサブタイプのうち、Classical 単球はCD14 を強く発現し(CD14⁺⁺CD16⁻)、Non-classical 単球はCD16 を強く発現する(CD14⁺CD16⁺⁺)。Intermediate 単球はCD14、CD16 とともに発現する(CD14⁺⁺CD16⁺)。末梢血での割合はClassical 単球が80-95%を占める。また3つのサブタイプの単球は、異なる比率でケモカイン受容体、Fc レセプターであるCD64、細胞接着分子であるCD62L を発現する。MCP-1(CCL2)のケモカイン受容体であるCCR2 はClassical 単球で強く発現し、一方fractalkine receptor であるCX3CR1 はNon-classical 単球で強く発現する。CD64、CD62L はClassical 単球で強く発現する。

私たちは次のような仮説を立て研究を進めている。MSA-C の脳内では、神経変性に伴いグリア炎症が生じ、私たちが見出した炎症性サイトカインの上昇をきたす。その中の一つであるMCP-1(CCL2)は、その受容体であるCCR2 を高発現するClassical 単球に作用し、末梢血のClassical 単球はblood-brain barrier の破綻部位より、脳内に侵入する。この時Classical 単球に高発現する細胞接着分子であるCD62L が血管内皮に接着し、脳内への侵入に促進的に作用する。脳内に侵入した単球は一部マクロファージとなり、脳実質内にも侵入しグリア炎症、神経変性を増悪させる。

私たちは、これまでにALS 患者のMCP1(CCL2) 髄液レベルは健常者に比べ上昇していること⁽⁷⁾、CCR2⁺/Classical 単球と、CD62L⁺/Classical 単球の比率は、健常者に比べALS 患者で低下していることを報告した⁽⁸⁾。今回の私たちの研究結果では、CD62L⁺/Intermediate 単球の比率は、健常者に比べMSA-C 患者では低い傾向であった。私たちはALS 患者で、CCR2⁺/Classical 単球と、CD62L⁺/Classical 単球の比率が低下している原因として、脳内の炎症に伴いMCP1(CCL2) 髄液レベルが上昇し、末梢血のCCR2⁺/Classical 単球とCD62L⁺/Classical 単球が脳内に移行したため末梢血のこれら単球の割合が低下した、Classical 単球が末梢血より炎症部位へ移行するのを抑制するための生体の防御機構が働き、これらの単球のCCR2 とCD62L の発現が低下した可能性を考えた。しかし、今回のMSA-C 患者における結果は、ALS 患者とは別の原因である可能性がある。また、今回の研究結果ではCCR2⁺/Non-classical 単球の割合は、健常者と比較しMSA-C で低下傾向であった。原因とし

て、CCR2⁺/Non-classical 単球が脳内に移行した、CCR2⁺/Non-classical 単球がCCR2⁺/Intermediate 単球やCCR2⁺/Classical 単球に分化した等の可能性がある。先の私たちの研究では、髄液中MCP-1(CCL2)レベルは、MSA-C では疾患初期に高値であり、罹病期間と逆相関する傾向があったことより、髄液と末梢血単球の結果は、MSA-C では、CCR2- CCL2 axis の異常の存在を示し、これが治療のターゲットとなることを示唆する。

今後、症例数を増やし、特にMSA-C の末梢血単球の解析を行い、疾患進行度を反映する末梢血単球バイオマーカーを探索する。MSA-C 疾患初期における末梢血単球を中心とした炎症性機序を抑制できれば、疾患の進行抑制治療につながる可能性がある。

E. 結論

今回の研究結果は、MSA-C 初期の病態における炎症性機序の重要性を示しており、炎症性サイトカインの代用マーカーとしての利用とともに、疾患初期における抗炎症性治療の可能性を強く示唆するものであった。今後、症例数を増やし、特にMSA-C の疾患進行度を反映する末梢血単球バイオマーカーを探索する。MSA-C 疾患初期における末梢血単球を中心とした炎症性機序を抑制できれば、疾患の進行抑制治療につながる可能性がある。

[参考文献]

- (1) Kaufman E, Hall S, Surova Y et al. Proinflammatory cytokines are elevated in serum of patients with multiple system atrophy. *PLoS One*. 2013;23;8(4):e62354.
- (2) Yokoyama T, Hasegawa K, Horiuchi E, Yagishita S. Multiple system atrophy (MSA) with massive macrophage infiltration in the ponto-cerebellar afferent system. *Neuropathology*. 2007;27(4):375-7.
- (3) Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254-66.
- (4) Stefanova N, Reindl M, Neumann M, Kahle PJ, Poewe W, Wenning GK. Microglial activation mediates neurodegeneration related to oligodendroglial alpha-synucleinopathy: implications for multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2007;15;22(15):2196-203.
- (5) Novak P, Williams A, Ravin P, Zurkiya O, Abduljalil A, Novak V. Treatment of multiple system atrophy using intravenous immunoglobulin. *BMC Neurol*. 2012;1;12:131.
- (6) Dodel R, Spottke A, Gerhard A et al. Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy: effect on clinical

symptoms and [(11)C] (R)-PK11195 PET (MEMSA-trial). *Mov Disord.* 2010;15;25(1):97-107.

(7) Tateishi T, Yamasaki R, Tanaka M, et al. CSF chemokine alterations related to the clinical course of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2010; 222: 76–81.

(8) Cui Y, Kawano Y, Yamasaki R et al. Decreased CCR2 and CD62L expressions on peripheral blood classical monocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 5 (2014) 92–96.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表 (2014/4/1～2015/3/31 発表)

1.論文発表

Early strong intrathecal inflammation in cerebellar type multiple system atrophy by cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles: a case control study.

Ryo Yamasaki; Hiroo Yamaguchi; Takuya Matsushita; Takayuki Fujii; Akio Hiwatashi; Jun-ichi Kira (投稿中)

2.学会発表

山崎亮、松下拓也、大八木保政、樋渡昭雄、吉浦敬、山口浩雄、吉良潤一。系統萎縮症と脊髄小脳

変性症の鑑別における髄液サイトカインの意義。第26回日本神経免疫学会。金沢。2014年9月4-6日。

Ryo Yamasaki, Takuya Matsushita, Akio Hiwatashi, Takashi Yoshiura, Yasumasa Ohyagi, and Jun-ichi Kira. Distinct value of cerebrospinal fluid cytokines in patients with multiple system atrophy and spinocerebellar degenerations. ANA 2014. Baltimore. Oct. 12-14, 2014.

山崎亮、山口浩雄、樋渡昭雄、松下拓也、吉良潤一。多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索。平成26年度運動失調班合同研究報告会。東京。2015年1月14-15日。

吉良潤一、山口浩雄、グザリアイ ママティジャン、山崎亮、樋渡昭雄、松下拓也。多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索。平成27年度運動失調班合同研究報告会。東京。2016年1月7-8日。

吉良潤一、山口浩雄、グザリアイ ママティジャン、山崎亮、樋渡昭雄、松下拓也。多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索。平成28年度運動失調班合同研究報告会。東京。2017年1月19-20日。

H.知的財産権の出願・登録状況

なし。

皮質性小脳萎縮症診断基準案の臨床的検討と多系統萎縮症診断に適切な自律神経機能評価

研究分担者：桑原 聡（千葉大学大学院医学研究院・神経内科）

研究要旨

近年の遺伝子解析技術の進歩、MRI や自律神経機能検査による多系統萎縮症（MSA）の診断感度の上昇、免疫介在性小脳炎（橋本脳症など）の認知などから、これまで皮質性小脳萎縮症（CCA）と診断されている一群が、不均一な疾患群である可能性が示唆されている。我々は吉田邦広班員（信州大学）の研究結果を含めた協議により CCA 診断基準案を平成 26 年度に作成した。平成 27 年度は CCA の臨床像を明らかにし、本診断基準の妥当性を検討した。孤発性脊髄小脳変性症連続 172 名の 12% が CCA 診断基準症例を満たしたが、その約 70% は純粋小脳型であり、古典的 CCA と思われる集団は存在すると思われた。また CCA 診断に MSA を除外することが重要であるが、MSA 診断基準における自律神経障害の判定基準が厳しいために除外できない可能性がある。我々は、平成 28 年度に最終的に probable MSA を満たした 152 症例の初診時自律神経機能を検討し、起立性低血圧の判定基準緩和や残尿測定が MSA の診断感度上昇に有効であると考えた。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)は孤発性 SCD と遺伝性 SCD に分類される。孤発性 SCD は SCD 全体のうち 67.2% を占めており、ほとんどの症例は多系統萎縮症（MSA）あるいは皮質性小脳萎縮症（CCA）に分類されるが、その割合は MSA が 64.7%、CCA が 35.3% とされる 1)。CCA は臨床的には純粋小脳型であり、病理学的には小脳皮質に限局した病変を有し、MSA に比べ予後が良好であり、晩発性 CCA とも称されてきた。

一方で、近年の遺伝子解析技術の進歩、純粋小脳型の遺伝性 SCD である脊髄小脳失調症 31 型等の発見、MRI による MSA 診断感度の上昇、免疫介在性小脳炎（抗 GAD 抗体陽性失調症、グルテン失調症、橋本脳症）の認知など医学は大きく進歩した。故にこれまで CCA と診断されている一群は、不均一な疾患群である可能性が示唆される。

CCA と MSA の鑑別には自律神経機能評価が有効であるが、Gilman らの MSA 診断基準 2) における起立性低血圧（OH）の判定は「起立試験の収縮期血圧変化 30mmHg 以上、あるいは拡張期血圧変化 15mmHg 以上（OH30mmHg）」と厳しい基準である。実際に、自律神経障害が基準に満たない possible MSA と診断される症例も少なくなく、既報告でも同

基準を満たす possible/probable MSA C は初診時で 32%、全観察期間でも 64% 程度にとどまる 3)。

本研究では、信州大学と共同で CCA 診断基準を策定すること、診断基準案をみたす CCA の臨床像を明らかにすること、および MSA 診断に適切な自律神経機能評価項目の組み合わせを検討することを目的とした。

B. 研究方法

・ CCA 診断基準案策定と臨床的検討

CCA 診断基準案を以下のように策定した。2004 年から 2014 年までに当科を新規受診した脊髄小脳変性症 270 名のうちで同基準を満たす群を抽出し、成人発症で緩徐進行性小脳性運動失調を呈する連続 172 名において、臨床情報を検討した。

CCA 診断基準

（信州大学・千葉大学合案）

【主要項目】

1. 孤発性である#1
2. 成人発症（20 歳以上）、かつ緩徐進行性の小脳性運動失調を認める
3. 頭部 CT/MRI にて、小脳萎縮（両側性）を認める

【支持項目】

1. 自律神経症状，徴候を認めない#2
2. 頭部 MRI にて，脳幹萎縮，hot cross bun sign，中小脳脚の萎縮・信号異常を認めない
3. 遺伝学的検査で SCA1，2，3 (MJD)，6，8，17，SCA31，DRPLA) が否定される

【除外項目】

1. 免疫介在性運動失調症（橋本脳症，傍腫瘍症候群，など）
2. その他，小脳性運動失調をきたす疾患腫瘍，血管障害，薬剤（フェニトイン），アルコール依存，梅毒，多発性硬化症，ビタミン欠乏症，甲状腺機能異常，脳表ヘモジデリン沈着症

- #1: 孤発性とは以下の3要件を満たすものとする
- a. 両親が60歳以上生存し，かつ非罹患
 - b. 両親に血族結婚を認めない
 - c. 1度，2度近親者内に類似疾患がない

*b, c を満たすことを必須条件とする。夭逝等により a を満たさない場合には別途記載し，孤発性に含める（例： 父親が 歳で（疾患名）により死亡）

#2: 排尿障害（他疾患で説明できない尿失禁，尿意切迫，排尿困難，男性勃起不全），または起立性低血圧（起立後3分以内の収縮期血圧20mmHg以上，もしくは拡張期血圧10mmHg以上の低下）

<probable> 主要項目1-3すべてと支持項目1-3をすべて満たし，かつ除外項目がない

<possible> 主要項目1-3すべてと支持項目1, 2を満たす（なお，除外項目が1つでもある場合には，CCAの診断には慎重な判断を要する）

*いずれの場合も発症から5年以内であれば，MSA初期の可能性が否定できないため，時期を見て再評価する。

・多系統萎縮症診断に適切な自律神経機能評価

対象は2004年から2016年の間に当院を受診し，最終的にprobable MSAの診断となった152症例（MSA-C：MSA-P=86：66，年齢 64 ± 7.5 歳）。初診時評価においてprobable MSAを満たした症例数を確認した。次に他の自律神経機能検査として，「残尿エコー（あるいは尿流動態検査）における残尿100ml以上」（残尿100ml以上），「起立試験の収縮期血圧変化20mmHg以上，あるいは拡張期血圧変化10mmHg以上」（OH20mmHg）を行い，上記検査を組み合わせることによる感度の変化を確認した。

（倫理面への配慮）

本研究に際しては，千葉大学大学院医学研究院お

よび医学部附属病院の倫理規定を遵守して行った。個人の情報は決して公表されないように配慮し，またプライバシーの保護についても十分に配慮した。

C. 研究結果

・CCA診断基準案策定と臨床的検討

診断基準案で分類した結果，孤発性脊髄小脳変性症(SCD)172名中21名がPossible/probable CCAと診断された。（うちprobable CCA 7名）その他の143名はCCAの除外診断により以下の疾患が診断された。

・MSA 135名

・免疫介在性小脳炎 3名（橋本脳症，傍腫瘍性小脳変性症各1名）

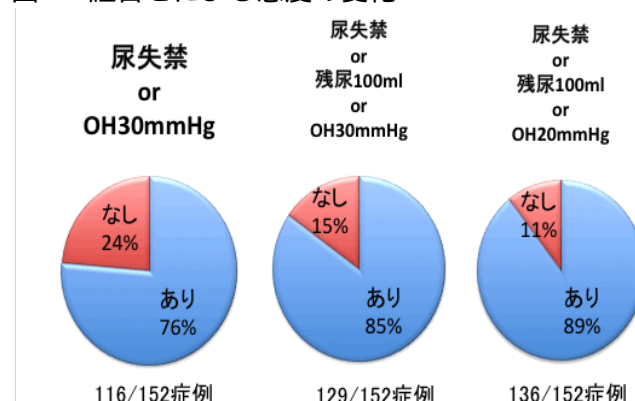
・SCA6/31 5名

診断基準案でProbable/possible CCAと診断された21例は，発症年齢平均54歳（20～70歳） 腱反射の亢進・末梢神経障害の合併がみられる症例が存在したが，70%が小脳症状のみであった。小脳以外の画像異常としては，大脳萎縮・大脳白質病変がみられる症例が3例みられた。

・多系統萎縮症診断に適切な自律神経機能評価

尿失禁またはOH30mmHg（Probable MSA）満たす症例は116例（76%），尿失禁，残尿100ml以上，OH30mmHgのいずれかを満たす症例は129症例（85%），尿失禁，残尿100ml以上，尿失禁，OH20mmHgのいずれかを満たす症例は136症例（89%）であった（図1）。

図1 組合せによる感度の変化



D. 考察

今回の検討において，遺伝子検査が行われ Probable CCAと診断された症例は172名中7例のみであった。この結果は厳密な除外診断が行われた場合にCCAの頻度は従来考えられていたものよりかなり低いことを示唆している。しかし possible/probable CCAと診断された症例の70%は純粋小脳型であり，CCAとして矛盾はなく，古典

的 CCA とと思われる集団は存在すると考えられた。

問題点としては、若年発症群は稀な家族性 SCA が否定できないこと、観察期間の 4 年以内の症例は MSA を否定できないことが考えられる。より厳密な検証には、前向き調査が必要である。

OH 基準を緩和することで MSA 診断感度は上昇する。Pavy-Le Traon らは、MSA349 症例の検討にて、起立時間 3 分以内の血圧低下から 10 分以内の血圧低下に条件を緩和することにより、OH30mmHg を満たす症例が 38% から 55% に増加することから、判定時間を変更することを提唱している 4)。今後は、OH20mmHg や判定時間変更などにより感度だけではなく特異度がどのように変化するか確認していく必要がある。

E. 結論

孤発性脊髄小脳変性症の 12% が ICA (CCA) 診断基準 症例を満たす。その 70% は純粋小脳型であり ICA として矛盾はなく、古典的 CCA とと思われる集団は存在すると思われる。本診断基準は ICA の抽出に一定の有効性は認められる。また、OH 基準の緩和や、残尿測定は MSA の診断感度を高めることに有用である。

[参考文献]

- 1) Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M; Study Group on Ataxic Diseases. Sporadic ataxias in Japan—a population-based epidemiological study. *Cerebellum*. 2008;7:189-97.
- 2) Gilman S, Wenning G K, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670-6
- 3) Lin DJ, Hermann KL, Schmahmann, JD. The Diagnosis and Natural History of Multiple System Atrophy, Cerebellar Type. *Cerebellum* 2015 (epub)
- 4) Pavy-Le Traon A, Piedvache A, Perez-Lioret, et al. New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: a European multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 554-61

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2016/4/1~2017/3/31 発表)

1. 論文発表

・ Sugiyama A, Ito S, Suichi T, Sakurai T, Mukai H, Yokota H, Yonezu T, Kuwabara S. Putaminal hypointensity on T2*-weighted MR imaging is the most practically useful sign in diagnosing

multiple system atrophy: A preliminary study. *Journal of the Neurological Sciences*.

2015;349(1-2):174-8

・ Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Sugiyama A, Sakakibara R, Kuwabara S. Urinary dysfunctions are more severe in the parkinsonian phenotype of multiple system atrophy. *Movement Disorders Clinical Practice (in press)*

・ Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Fuse M, Koga Y, Sakakibara R, Kuwabara S. The Utility of Post-Void Residual Volume versus Sphincter Electromyography to Distinguish between Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease. *PLoS One* 2017; 12: e0169405

・ 桑原 聡. 小脳の最新知見

「皮質性小脳萎縮症」医学のあゆみ

2015;255(10):1052-54

・ 荒木信之, 山中義崇, Anupama Poudel, 藤沼好克, 片桐明, 桑原聡, 朝比奈正人. 脊髄小脳失調症 6 型の皮膚交感神経機能 (原著論文). *発汗学* 2015;22(1):10-12

・ 桑原 聡. 多系統萎縮症の生命予後予測因子. *SCD・MSA (脊髄小脳変性症・多系統萎縮症) 情報誌『Update on SCD』* 2015.9

・ 内山智之, 山本達也, 加賀勘家, 山西友典, 榊原隆次, 桑原聡, 平田幸一. 多系統萎縮症 vs パーキンソン病 自律神経症候から見た鑑別法 下部尿路機能障害から見た多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別 (原著論文). *自律神経* 2016;53(3):222-6

2. 学会発表

・ 山本達也, 朝比奈正人, 内山智之, 平野成樹, 山中義崇, 布施美樹, 柳澤 充, 古閑靖子, 榊原隆次, 桑原 聡. 進行性核上性麻痺の排尿障害の特徴 パーキンソン病・多系統萎縮症との比較. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟. 2015.5.20-23

・ 内山智之, 山本達也, 宮本雅之, 国分則人, 渡邊由佳, 鈴木圭輔, 門脇太郎, 橋本謙一, 加賀勘家, 柴田千晴, 山西友典, 榊原隆次, 桑原聡, 平田幸一. 多系統萎縮症患者は下部尿路機能障害で神経内科よりも先に泌尿器科を受診する. 第 68 回日本自律神経学会総会. 名古屋. 2015.10.29-30

・ 山本達也, 朝比奈正人, 山中義崇, 荒木信之, 平野成樹, 内山智之, 桑原聡. 多系統萎縮症患者における起立性低血圧と残尿量の関係-病型別の検討. 第 68 回日本自律神経学会総会. 名古屋. 2015.10.29-30

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

・ 内山智之, 山本達也, 鈴木圭輔, 門脇太郎, 沼尾文

香,藤田裕明,渡邊悠児,宮本雅之,加賀勘家,山西友典,榊原隆次,桑原 聡,平田幸一. 仙髄神経根磁気刺激による膀胱支配神経遠心路の評価を用いた多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別. 第 69 回日本自律神経学会総会. 熊本. 2016.11.9-10

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

脊髄小脳変性症における歩行解析

研究分担者：佐々木秀直¹⁾

研究協力者：白井慎一¹⁾、高橋育子¹⁾、松島理明¹⁾、加納崇裕¹⁾、矢部一郎¹⁾、米山 満²⁾

所属：1)北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野

2)MCHC R&D シナジーセンター

研究要旨

小脳性運動失調症の治療介入には、6ヶ月～1年半程度で進行度を検出できる鋭敏な重症度指標の開発が必要である。我々は、運動失調性歩行については三次元加速度計、上肢の巧緻運動障害については9 hole peg test (9HPT)を用いて運動失調の程度を連続変数として数値化した。加速度計の装着部位は床面からの影響が少ない上胸背部とした。加速度計の計測値を基に歩行時の三軸方向の揺れを数値化する解析法を開発した。純粋小脳型 SCD 患者を対象としてこれら二項目に加えて既存の重症度指標も同時評価して相関性を検討した。その結果、横方向の揺れ(ML)とそのばらつきが最も SARA や Berg Balance Scale (BBS)と強く相関した。30mの6分間往復歩行、SARA、BBSについて各々初回、1.5年、3年後に同一症例で評価したデータをもとに治療介入時の有効性検出力をシミュレーションした結果、1.5年では三次元加速度計を用いた歩行解析が、3年間ではSARAが適していた。これは上肢機能障害の進行を反映している。先行研究で検出力の高さが報告されている9HPTと共に、三次元加速度計による歩行解析は、発病早期の運動失調症において鋭敏な重症度指標として臨床応用が期待される。独歩可能な時期の重症度評価には両者を併用することが有用である。

A. 研究目的

小脳性運動失調の重症度は従来、症候学とADLにより評価されている。これらの指標は不連続変数であり、発病早期の重症度を適格に捉えられない。早期例を対象とした治験においては、連続変数として評価できる新たな評価法が必要である。脊髄小脳変性症の殆どが運動失調性歩行で発病することから、本研究では歩行障害の定量的評価法の開発を目標とした。

B. 研究方法

歩行解析装置として三次元加速度計モーションレコーダー（見守りゲイト[®]、LSIメディエンス）を使用した。重心動揺の測定は開閉眼立位で各1分間と、6分間で30mの距離を反復歩行することで行った（6分間歩行）。加速度信号を2回積分して歩行運動の相対軌道を求めた。そして、立位時、直進時および方向転換（ターン）時における各方向の軌道振幅の平均値と変動係数（coefficient of variation: CV）を計算した。これらの指標と臨床症状の重症度{SARAおよびBerg Balance Scale (BBS)}との相関を検討するとともに、患者間の測

定値の変動を分析にふくめた共分散分析

（Analysis of covariance :

ANCOVA）を用いた必要症例数Nを設計する計算式を使用した。

対象は健常対照群により測定条件を確立した後、同一の条件で小脳症候を主徴とする純粋小脳型の独歩可能なSCD患者とし初回評価の後、1.5年間隔で、3年間にわたり定期的に進行度を測定した。（倫理面への配慮）

本研究は北海道大学病院自主臨床研究、釧路労災病院自主臨床試験として承認されており、対象者からは文書にて説明し同意を得た。

C. 研究結果

加速度計の装着部位：予め身体各所に装着して検討した結果、失調性歩行の評価に最適なレコーダー装着部位は腰背部と胸背部であることを明らかにした。



図 1. 加速度計の装着部位

次に測定部位の計測値を比較した。その結果、健常対照群の歩行解析では上下と右方向の変動係数は胸背部が、前後方向は腰背部での測定にばらつきが小さく、よりコントロールされていると考えられた。(図 1. Shirai S, et al. J Neurol Sci 2015 に発表)。

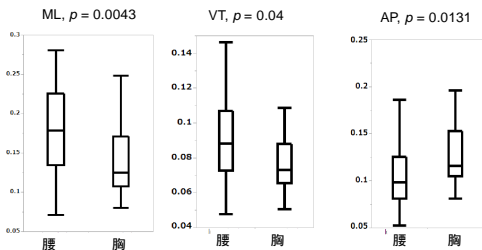


図 2. 装着部位と加速度計計測値

純粋小脳型患者 25 名を対象とした歩行計測値の比較では直線歩行時の左右平均振幅(ML)と上下 CV が SARA と相関した。疾患コントロールの PD 群と比較したところ、上下 CV は SCD, PD で有意な差を認めず、左右 ML は SCD が PD よりも有意に大きかった。そのため、小脳失調に特異的と考え、小脳失調の評価指標として最適であると考えた。(図 3)。

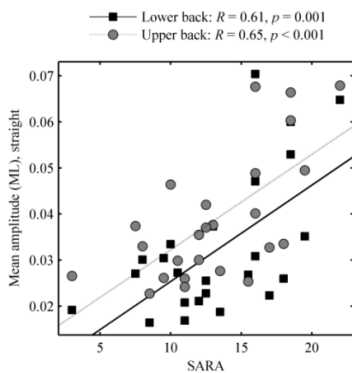


図 3. SARA と歩行計測値との相関

同じく ML は BBS とも優位な相関を示した(図 4)。

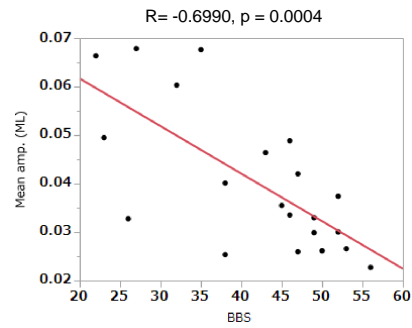


図 4. BBS と歩行解析測定値との相関

SARA、BBS、6 分間の歩行距離、上胸背部で計測した横方向の体幹動揺(ML)について、有効性判定に必要な母集団 N を推定した。その結果、歩行解析での体幹動揺計測値が最も検出力が高かった。例えば 80%の検出率での治療介入効果 30%を確認するための必要症例数は SARA では 294 例、今回の歩行解析では 113 例であった(図 5)。この結果はさらに 1 年半後に追試を行っても同様の結果となり、再現性も確認した。

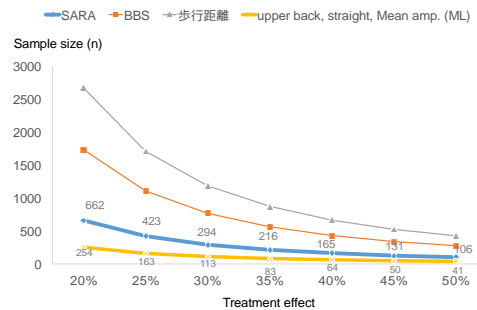


図 5. 各種重症度指標の治療効果検出力

一方で 3 年間を通して比較すると、必要症例数は SARA で 144 名、ML で 656 名と、SARA の方が鋭敏であった。これは長期間の経過において、SARA で歩行以外の機能障害の変化も反映しているものと推測される。また、3 年間の間に歩行不可能となった被験者は測定対象から除外し、3 年間の間は独歩可能である患者のみ選択したバイアスも考慮しなくてはならない。

D. 考察

脊髄小脳変性症(SCD)の治験を想定した場合、効果判定に必要な基礎資料として自然歴、バイオマーカー(指標)、正確な臨床診断が必要となる。本研究では重症度指標として、歩行のふらつきの定量的評価法を行なった。SCD において治療介入は早期例程に効果が期待できる。その進行度評価には感度の高い指標の開発が必要となる。特にその指標は連続変数として数値化することにより検出力を高めることができる。既に 9HPT が運動失調の上肢機能の評価に適していると報告されている。

我々が開発した歩行解析法は、この要求を全て満たしている。診療現場を考慮して歩行検査とデータ解析の諸条件を最適化し、多数例について基礎データを蓄積して、感度、疾患/病型による進行度の違い、適切な評価間隔などを確立する必要がある。それを基にして、臨床応用が可能となるものと期待される。

E. 結論

- 1) 運動失調性歩行の定量的評価法を開発した。
- 2) 歩行障害の計測値は 1.5 年間で進行度を評価できた。
- 3) 独歩可能な運動失調症患者の重症度評価には歩行解析が有効である。
- 4) 治験の評価指標として実用化が期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

和文論文

- 1) 佐々木秀直. 特集 1/多系統萎縮症の新しい道 [第2部] 指定難病としての診断基準の課題. 在宅と難病ケア 2017 (印刷中)
- 2) 白井慎一, 矢部一郎, 田中真樹, 佐々木秀直. 眼球運動の viscosité. 神経内科 85(1):51-55, 2016
- 3) 佐々木秀直. 脊髄小脳変性症. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 第4版, 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫, 辻 貞俊, 塩川芳昭, 成田義孝(編), メジカルビュー, pp541-550, 2016

英文論文

- 1) Suzuki M, Fujiwara K, Tsubuku T, Yabe I, Sasaki H, Fukuda S. Time course of downbeat positioning nystagmus in familial hemiplegic migraine type 1 treated with acetazolamide. J Neurol Sci 368:206-208, 2016
- 2) Matsushima M, Yabe I, Oba K, Sakushima K, Mito Y, Takei A, Houzen H, Tsuzaka K, Yoshida K, Maruo Y, Sasaki H. Comparison of different symptom assessment scales for multiple system atrophy. Cerebellum 15:190-200, 2016
- 3) Yabe I, Kimura M, Shirai S, Takahashi I, Matsushima M, Sasaki H. Spinocerebellar ataxia type 14 family with a novel *PRKCG* mutation. Neurology and Clinical Neuroscience 4:199-200, 2016
- 4) Sakushima K, Nishimoto N, Nojima M, Matsushima M, Yabe I, Sato N, Mori M, Sasaki H: Epidemiology of multiple system atrophy in Hokkaido, the Northernmost Island of Japan. Cerebellum 14:682-687, 2015
- 5) Yabe I, Matsushima M, Yoshida K, Ishikawa K, Shirai S, Takahashi I, Sasaki H: Rare

frequency of downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 31. J Neurol Sci 350:90-92, 2015

- 6) Shirai S, Yabe I, Matsushima M, Ito YM, Yoneyama M, Sasaki H. Quantitative evaluation of gait ataxia by accelerometers. J Neurol Sci 358:253-8, 2015

2. 学会発表

全国学会

- 1) Ken Sakushima. シンポジウム - Clinical diversities in MSA based on the nationwide registration system of MHLW. 第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日-23日, 新潟
- 2) 佐々木秀直. 特別企画 - 希少疾患のコホート構築とその意義. 日本脳神経外科学会第74回学術総会, 2015年10月14日~16日, 札幌
- 3) 白井慎一, 矢部一郎, 松島理明, 津坂和文, 佐々木秀直. Quantitative evaluation of cerebellar ataxia by accelerometers. 第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日-23日, 新潟
- 4) 松島理明, 佐々木秀直. シンポジウム MSA の治療の実現のために, 何が必要か? 「MSA の臨床試験 (現状と課題)」第57回日本神経学会学術大会 2016年5月18日-21日, 神戸
- 5) 佐々木秀直. メディカルスタッフレクチャー「脊髄小脳変性症」. 第34回日本神経治療学会総会, 2016年11月3日-5日, 米子
- 6) 加納崇裕, 白井慎一, 矢部一郎, 佐々木秀直. 家族性性対麻痺による両下肢の痙縮症状に対するバクロフェン髄注療法. 第34回日本神経治療学会総会, 2016年11月3日-5日, 米子
- 7) 松島理明, 佐久嶋研, 矢部一郎, 伊藤陽一, 片山隆行, 佐光一也, 森 満, 下濱 俊, 佐藤典宏, 菊地誠志, 佐々木秀直, 北海道保健福祉部健康安全局地域保健課感染症・特定疾患グループ, HoRC-MSA 研究グループ. 北海道における多系統萎縮症レジストリ研究: HoRC-MSA. 第57回日本神経学会学術大会, 2016年5月18日-21日, 神戸
- 8) 白井慎一, 矢部一郎, 松島理明, 伊藤陽一, 米山 満, 佐々木秀直. 脊髄小脳変性症における歩行解析(第二報). 第57回日本神経学会学術大会, 2016年5月18日-21日, 神戸
- 9) 加納崇裕, 白井慎一, 矢部一郎, 佐々木秀直. 家族性性対麻痺による両下肢の痙縮症状に対するバクロフェン髄注療法. 第34回日本神経治療学会総会, 2016年11月3日-5日, 米子

国際学会

- 1) Matsushima M, Yabe I, Takahashi I, Sakushima K, Nakano F, Hirofumi M, Kano T, Horiuchi K,

Houzen H, Sasaki H. The score changes of clinical symptom assessment scales for multiple system atrophy in 2-3 years.20th International Congress of Parkinson 's Disease and Movement Disorders,Jun 19-23,2016, Berlin,Germany

G.知的財産の出願・登録状況

- 1.特許取得
該当なし
- 2.実用新案登録
該当なし
- 3.その他
該当なし

多系統萎縮症及び脊髄小脳変性症鑑別診断のための MRI 撮像法の開発

研究分担者：佐々木真理 岩手医科大学超高磁場 MRI 診断・病態研究部門教授

研究協力者：伊藤 賢司 岩手医科大学超高磁場 MRI 診断・病態研究部門助教

研究要旨

運動失調症およびその類似疾患（遺伝性脊髄小脳変性症 [SCA]、皮質性小脳萎縮症 [CCA]、多系統萎縮症 [MSA]、進行性核上性麻痺 [PSP]、Parkinson 病 [PD]）の早期鑑別診断は容易ではなく、画像診断指標も十分確立していない。そこで、拡散尖度画像 (DKI) と定量的磁化率マッピング (QSM) による自動解析を用いて、本疾患群の基底核・脳幹・小脳の微細変化の検出および鑑別診断について検討した。DKI と QSM を組み合わせることによって、SCA/CCA、MSA-C、MSA-P、PSP、PD を早期から感度・特異度 80～100% で鑑別することが可能であり、拡散テンソル画像や従来の画像指標と比較しても優れていた。DKI・QSM 定量解析は、発症早期の運動失調症を高い精度で識別でき、早期診断基準の一つとして有望と考えられた。

A. 研究目的

遺伝性脊髄小脳変性症 (spinocerebellar ataxia, SCA)、皮質性小脳萎縮症 (cortical cerebellar ataxia, CCA)、多系統萎縮症 (multiple system atrophy with predominant cerebellar ataxia / parkinsonism, MSA-C / MSA-P)、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy, PSP)、Parkinson 病 (PD) などの運動失調症の早期鑑別はしばしば容易ではなく、早期画像診断指標も確立していない。近年、拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging, DTI)、MIBG シンチグラフィ、DAT スキャンなどによる評価が試みられているが、その早期診断能には限界があった。

そこで、本研究では、DTI よりも脳組織の微細変化を鋭敏に検出する拡散尖度画像 (diffusion kurtosis imaging, DKI) と脳組織の鉄含有量を計測可能な定量的磁化率マッピング (quantitative susceptibility mapping, QSM) を用いて、基底核・脳幹・小脳の微細変化を反映する新たな指標を考案し、上記疾患群の発症早期における微細変化の検出と早期鑑別診断の可能性について検討した。

B. 研究方法

運動失調症を疑われ本学を初診した未治療患者 60 名 (SCA/CCA 4 例、MSA-C 10 例、MSA-P 6 例、PSP 14 例、PD 26 例) ならびに健常者 20 例を対象に、3T または 1.5T MRI 装置を用いて DKI/DTI 元画像 (SE-EPI, 20 軸、 $b = 0/1,000/2,500$)、QSM 元画像 (3D-spoiled GRE, magnitude/phase) を撮像し、独自ソフトウェアを用いて mean kurtosis (MK), fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), mean susceptibility (MS) 画像を算出した。

次いで、ANTs を用いた解剖学的標準化後、公開アトラスを用いて、中脳被蓋 (MT)、橋横走線維 (PCT)、中小脳脚 (MCP)、小脳 (Ce) の MK, FA, MD 値、および被殻後部 (Pt) の MS 値を自動計測した。さらに、diffusion M/P 比 (dM/P 比) を算出し、従来の構造画像 M/P 比や MIBG H/M 比と比較した。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認 (24-30) を得た後、インフォームドコンセントを所見で取得して実施した。画像解析の際には患者情報を匿名化し、患者情報保護に十分配慮した。

C. 研究結果

SCA/CCA では Ce の、MSA-C では PCT, MCP, Ce の、PSP では MT の MK 値が有意に低下し、MSA-P では Pt の MS 値が有意に上昇していた。dM/P 比は MSA-C 群で有意に上昇、PSP 群で有意に低下していた。ROC 解析による疾患群間識別の感度は 80～100%、特異度は 81～100% であった。

DTI 指標 (FA, MD)、構造画像における基底核・脳幹・小脳の萎縮・異常信号、M/P 比、H/M 比の識別能は、DKI・QSM 指標 (MK, MS) に比し劣っていた。

D. 考察

今回用いた DKI による MK 値や QSM による MS 値は、早期 SCA/CCA, MSA-C, MSA-P, PSP における脳幹・小脳の拡散異常や基底核の磁化率異常を鋭敏に検出することができ、その変化は病理学的所見とよく対応していた。中でも PCT の MK 値は SCA/CCA・MSA-C 間で、MK-dMP 比は MSA-C・PSP・PD 間で、Pt の MS 値は MSA-P と他疾患間で有意に異なっており、これらの疾患

群を高い感度・特異度で識別可能であった。これは、MK 値や MS 値が FA 値や MD 値に比し神経変性疾患の微細変化に鋭敏なことを示唆しており、従来の構造画像指標、DTI 指標、H/M 比などと比べても優れた鑑別能を有し、早期鑑別診断法として極めて有望と考えられた。

今回開発した手法は全自動解析が可能であり、今後はさらなる精度向上を目指すとともに、汎用アプリケーションとして広く公開して普及に努めていく予定である。

E. 結論

DKI と QSM を用いた自動定量解析で、早期の種々の運動失調症における基底核・脳幹・小脳の軽微な変化を検出することができ、従来の指標に比し高い感度・特異度で識別が可能であった。本手法は早期鑑別診断基準の一つとして有望と考えられた。

F. 研究発表 (2014/4/1～2017/3/31 発表)

1. 論文発表

Ito K, Sasaki M, Ohtsuka C, Yokosawa S, Harada T, Uwano I, et al. Differentiation among parkinsonisms using quantitative diffusion kurtosis imaging. Neuroreport. 2015;26:267-272

2. 学会発表

Ito K, Sasaki M, Ohtsuka C, Yokosawa S, Harada T, Uwano I, et al. Differentiation of early-stage Parkinsonisms with diffusion kurtosis imaging using the diffusion magnetic resonance parkinsonism index. ISMRM2015. Tronto, 2015, May 30.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

画像を用いた健常者と多系統萎縮症における小脳の容積及び神経回路解析
研究分担者 祖父江元 名古屋大学脳とこころの研究センター

この3年間において多系統萎縮症の診断精度向上を目的に、1) 正常健常者に対して Voxel-based morphometry(VBM)、tract-based spatial statistics(TBSS)、安静時脳機能MRIを用いて年齢とともに小脳の萎縮及び解剖学的・機能的神経回路がどのように変化しているかを検討、2) 多系統萎縮症で認められる認知機能低下について VBM、TBSS、安静時脳機能MRIを用いて病態を解明した。その結果、1) 小脳では、加齢に伴い歯状核から小脳虫部頭側の萎縮を認める一方で小脳におけるマクロレベルの解剖学的・機能的神経回路は認知機能によらず保たれており、萎縮に加え解剖学的・機能的回路障害が生じている大脳とは大きく異なっていることを見出した。また2) 認知機能低下を認める多系統萎縮症では広範な解剖学的神経回路障害を認め、特に脳梁が関連している可能性があり正常健常者とは明らかに異なっていることを解明した。

年齢とともに小脳は萎縮するものの、解剖学的・機能的神経回路は保たれていた。しかしながら多系統萎縮症の認知機能においては解剖学的神経回路障害、特に脳梁の障害が重要であった。今後、健常加齢に伴う小脳の萎縮や回路変化を念頭に置いた疾患研究の展開が必要である。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)では認知機能低下を認めうることが指摘されている。特に我々はMSAで遂行機能を主体とした認知機能低下を認め、前頭葉の血流低下が病態と関係していることを見出している。しかし、MSAでは遂行機能障害以外にも記憶、視空間機能も障害されることがしばしば報告されている。ただしその病態は十分に分かっていない。一方日常臨床において我々は加齢に伴う小脳萎縮をしばしば認め、それが病的か否かの判断に苦慮し、加齢に伴う小脳萎縮の形態的特徴や、認知機能におよぼす影響は明らかではない。つまり小脳の解剖学的な神経回路や機能的な神経回路が年齢とともにどのように変化しているかは不明である。そのため1)年齢とともに小脳の萎縮、小脳の解剖学的な神経回路や機能的な神経回路がどのように変化しているかを検討(年齢による小脳の変化)2)MSAで認められる認知機能低下について頭部MRIを用いて病態解明(多系統萎縮症で認められる認知機能低下の病態解明)を目的にした。

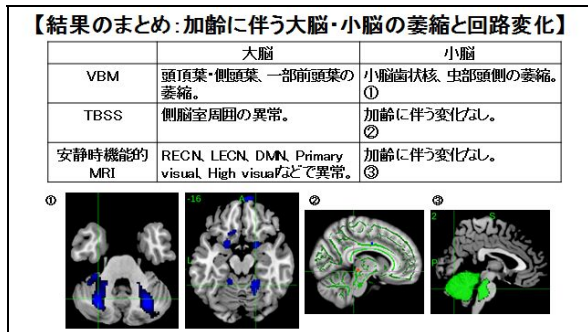
B. 研究方法

1) 年齢による小脳の変化：名古屋大学脳とこころの研究センターにてリクルートされた正常健常者連続445例中うつ症状や認知機能低下がなく、頭部MRIで脳梗塞・脳出血や脳腫瘍を認めない295例の解析を年齢別にVoxel-based morphometry(VBM)、tract-based spatial statistics(TBSS)、安静時脳機能MRIを行って萎縮部位の確認と脳内神経回路

解析を行った。

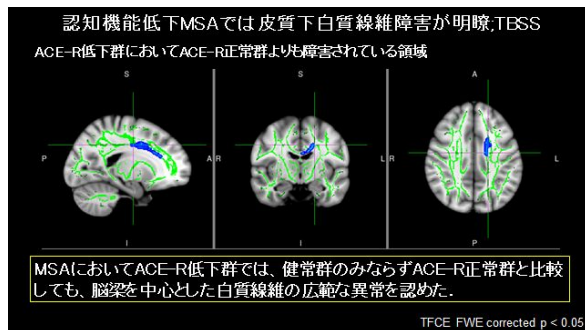
C. 研究結果

1) 年齢による小脳の変化：正常健常者でVBMにおいて年齢と小脳歯状核、虫部頭側の容積に相関関係を認め、TBSSでは大脳白質に異常を認めたものの小脳には異常は認めなかった。また安静時脳機能MRIではRight Executive Control Network(RECN)、Left Executive Control Network(LECN)、Default Mode Network(DMN)、Primary visualやHigh visualの機能的回路の異常を認めたが、一方で小脳には異常を認めなかった。



2) 多系統萎縮症で認められる認知機能低下の病態解明：MSAの認知機能低下群では小脳萎縮は認めるものの大脳萎縮は認めなかった。一方、安静時脳機能MRIでも軽微な異常を認めたものの全般的には良く保たれていた。しかしながら解剖学的神経回路解析であるTBSSでは認知機能正常のMSAでは小脳脚や橋横線維の異常は認めるものの大脳の異常なかったが、認知機能低下群では小脳脚や橋横

線維に加えて前頭葉中心とした広範な異常を認め
た。またMSAの認知機能低下には白質線維、特に脳
梁が重要であった



D. 考察

1) 年齢による小脳の変化：小脳歯状核、虫部頭側の容積は年齢と相関関係を認めた。一方で解剖学的神経回路では大脳白質に異常を認めたものの小脳には異常は認めなかった。また機能的神経回路でも大脳の異常は認めたものの小脳の異常を認めなかった。つまり加齢に伴い小脳歯状核から小脳虫部頭側の萎縮を認めるが、小脳におけるマクロレベルの解剖学的・機能的神経回路は保たれていた。一方で、大脳は萎縮に加え、解剖学的・機能的回路障害が生じていた。つまり小脳とは大きく異なっていた。このことはマクロレベルの解剖学的・機能的神経回路の障害がないことが、萎縮を伴っていても日常生活レベルが保たれている神経基盤となっている可能性がある。

2) 多系統萎縮症で認められる認知機能低下の病態解明：脳容積では認知機能低下群で小脳萎縮は認めるものの大脳萎縮は認めなかった。一方、機能的神経回路も軽微な異常を認めたものの全般的には良く保たれていた。しかしながら解剖学的神経回路では認知機能低下群で小脳脚や橋横線維に加えて、前頭葉中心とした広範な異常を認め、特に脳梁を中心とした白質線維の広範な異常を認めた。以上から脳梁がMSAの高次脳機能障害に関連している可能性があり、アルツハイマ - 病やレビ - 小体型認知症とは異なった病態が考えられた。

E. 結論

年齢とともに小脳は萎縮するものの、解剖学的・機能的神経回路は保たれていた。しかしながら多系統萎縮症の認知機能においては解剖学的神経回路障害、特に脳梁の障害が重要であった。今後、健常加齢に伴う小脳の萎縮や回路変化を念頭に置いた疾患研究の展開が必要である。

運動失調症の遺伝子学的研究および臨床的解析

| | | | |
|-------|-------------|-------------|-------------|
| 分担研究者 | 高嶋 博 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| 研究協力者 | 崎山佑介 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| | 樋口雄二郎 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| | 安藤匡宏 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| | 橋口昭大 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| | 袁 軍輝 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| | 石原 聡 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| | 田邊 肇 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| | 吉村明子 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| | 西郷隆二 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| | 平松 有 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| | 田代雄一 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| | 中村友紀 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| | 岡本裕嗣 | 鹿児島大学大学院 | 神経内科・老年病学講座 |
| | 石浦浩之 | 東京大学医学部附属病院 | 神経内科 |
| | 三井 純 | 東京大学医学部附属病院 | 神経内科 |
| 辻 省次 | 東京大学医学部附属病院 | 神経内科 | |

研究要旨

遺伝性ニューロパチーのなかに運動失調症を呈する症例が存在することから、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者を対象にエクソーム解析を実施し、常染色体劣性遺伝型 CMT の新規原因遺伝子を 3 つ同定した。その 1 つはミトコンドリア関連遺伝子であり、軸索型ニューロパチーに小脳失調を伴う臨床像を呈した。さらに遺伝性小脳失調症についてエクソーム解析を実施し、リピート異常伸長を認めない遺伝性小脳失調症 34 例中 9 例(26%)に遺伝子変異を同定した。確認された遺伝子変異の中には治療の可能性が示唆されているペルオキシソーム病も含まれていた。また、小脳失調を呈する患者 181 例の調査を行い、頭部 MRI による小脳萎縮の非対称性、SPECT による小脳血流の左右差は、自己免疫性小脳失調症を示唆するひとつの指標になることを明らかにした。

A. 研究目的

運動失調症の原因は多岐に渡り、そのひとつとして遺伝性ニューロパチー（Inherited peripheral neuropathies: IPNs）の中に小脳失調や痙性対麻痺など、他の神経徴候を随伴する病型（複合型）が多数報告されている。この

ような複合型を含む IPNs 患者を対象に大規模なエクソーム解析を実施し、原因未同定患者から常染色体劣性遺伝型 CMT（AR-CMT）の新規遺伝子を同定する。さらに遺伝性小脳失調症については、target resequencing では原因遺伝子を同定できていない症例が数多く存

在することから、今回の研究ではエクソーム解析による網羅的遺伝子解析を行う。また、MRI と SPECT で顕著な左小脳萎縮をみとめた慢性経過の自己免疫性小脳失調症を経験したことを機会に、非対称性の小脳萎縮や小脳血流低下が自己免疫性小脳失調症を疑うべき指標となり得るか検討する。

B. 研究方法

2007 年 4 月から 2012 年 4 月まで、当院および全国の医療機関から、遺伝性ニューロパチー 544 例の DNA を収集した。全例にマイクロアレイ法で 28 個の既知の遺伝性ニューロパチー関連遺伝子の変異解析を実施し病的変異を検出した。次に陰性であった原因未同定の症例 304 例にエクソーム解析を行い、既知の遺伝性ニューロパチー関連遺伝子（165 遺伝子）の変異解析を実施し病的変異を検出した。さらに家族歴をもとに AR もしくは孤発例の症例 161 例を選出し、複数の症例間で共有し、病的性が強いと考えられるホモ接合性変異を抽出することで AR-CMT の候補遺伝子を絞り込んだ。その過程で、我々は候補遺伝子を効率的に絞り込むための解析ツール ESVD (Exome-based Shared Variants Detection) システムを開発した。

2004 年～2016 年に遺伝性小脳失調症の遺伝子検査が依頼された症例のうち、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA のリピート伸長異常と遺伝性プリオン病の検査にて negative であった症例を選出し、さらに家族歴の有無や血族婚の有無から遺伝性小脳失調症の可能性が強く示唆される症例を選出・対象とし、エクソーム解析を行った。

2004 年 4 月～2015 年 10 月に入院した患者の中から、小脳失調を呈する患者 181 例を選出・対象とし、診療録ベースで後方視的に調

査した。原因については、変性疾患、遺伝性疾患、炎症・自己免疫性疾患、代謝・中毒性疾患、ミトコンドリア異常症、腫瘍性疾患、その他疾患の 7 つに分類し、それぞれの頻度を調査した。そのなかで MRI、SPECT 画像の非対称性に着目し、その臨床像や原因別の頻度について検討した。

(倫理面への配慮)

これらの実験に使用する DNA 検体の使用については、鹿児島大学のヒトゲノム使用研究に関する倫理委員会で承認され、使用目的（遺伝性神経疾患の遺伝子診断検査、研究目的での原因検索の施行および厳重な保存）について患者または家族全員に十分に説明し、文書で遺伝子検査に関する同意書を得ている。

C. 研究結果および考察

マイクロアレイ DNA チップおよびエクソーム解析による既知原因遺伝子の変異スクリーニングにより、それぞれ 68 例 (12%) と 88 例 (16%) に既知の遺伝性ニューロパチー関連遺伝子に病的変異を同定した。次に、AR もしくは孤発例の 161 例を選出し、エクソーム解析の変異データから、ESVD システムを用いて 2 症例以上で共有する 9 つの新規ホモ接合性変異 / 3 つの遺伝子を抽出した。3 つの遺伝子異常を有する症例は、それぞれ共通の特徴的な表現型をもつことから AR-CMT の新規原因遺伝子と考えられた。そのひとつはミトコンドリア関連遺伝子であり、軸索型ニューロパチーに小脳失調を伴う臨床像を呈した。小脳失調症の分子病態の一部はミトコンドリアに関連することが知られており、また、*MFN2* や *GDAP1* などは IPNs の原因となっていることから、多くのミトコンドリア関連遺伝子異常が小脳失調症やニューロパチーに関与していることが示唆された。

遺伝性小脳失調症症例のうち、リピート伸長異常とプリオン遺伝子異常を伴わない 96 症例 34 症例中 9 症例(26%)に遺伝学的診断をつけることができた。そのなかで PEX10 はペルオキシソーム病である Zellweger 病の原因遺伝子であり、治療法として Cholic acid therapy などが報告されていた。つまり、遺伝性小脳失調症の中には治療可能な疾患が含まれている可能性を示した結果と考えられた。遺伝性小脳失調症における網羅的遺伝子解析は診断の面においてばかりではなく、治療へつなげるという観点においても重要な役割を有している。

小脳失調症を呈する症例 181 例を原因別にみると、変性疾患が 81 例(45%)、遺伝性疾患が 37 例(20%)、炎症性・自己免疫性疾患が 34 例(19%)、代謝・中毒性疾患が 10 例(6%)、ミトコンドリア異常症が 9 例(5%)、腫瘍性疾患が 4 例(2%)、その他疾患が 6 例(3%)であった。MRI で非対称性の小脳萎縮を認めた例を原因別にみると、炎症性・自己免疫性疾患が 4 例(34 例中の 11.8%)、ミトコンドリア異常症が 2 例(9 例中の 22%)、変性疾患が 1 例(81 例中の 0.86%)であった。SPECT の小脳血流に左右差を認めた例を原因別にみると、炎症性・自己免疫性疾患が 8 例(34 例中の 23.5%)、ミトコンドリア異常症が 2 例(9 例中の 22%)、変性疾患が 7 例(81 例中の 8.6%)であった。遺伝性疾患や代謝・中毒性疾患は MRI、SPECT とともに 0 例であった。頭部 MRI による小脳萎縮の非対称性、SPECT による小脳血流の左右差は、自己免疫性小脳失調症やミトコンドリア異常症に多くみられる傾向にあった。なかでも、自験の Ma2 抗体陽性小脳失調症 2 例はいずれも MRI、SPECT 上の非対称性に特徴があり、悪性腫瘍をみとめなかったが抗神経抗体を測定し診断に至っていた。

D. 結論

大規模な症例数のエクソーム解析から、運動失調症に関連するいくつかの病的変異を同定し、そのなかにペルオキシソーム病という治療法のある遺伝性代謝性疾患が含まれていた。本研究で行なった積極的かつ網羅的遺伝子診断システムは、運動失調症の分子病態のさらなる理解や新しい治療法に寄与すると考えられた。さらに、頭部 MRI による小脳萎縮の非対称性、SPECT による小脳血流の左右差は、treatable ataxia である自己免疫性小脳失調症を疑うひとつの指標になることを示した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Yuan J, Ando M, Higuchi I, Sakiyama Y, Matsuura E, Michizono K, Watanabe O, Nagano S, Inamori Y, Hashiguchi A, Higuchi Y, Yoshimura A, Takashima H. Partial deficiency of emerin caused by a splice site mutation in EMD. Intern Med. 53(14):1563-8. 2014
2. Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. Intern Med. 53(15):1655-8. 2014
3. Noto YI, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M, Mizuno T. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Aug 4. [Epub ahead of print]
4. Yamashita S, Mori A, Nishida Y, Kurisaki R, Tawara N, Nishikami T, Misumi Y, Ueyama H, Imamura S, Higuchi Y, Hashiguchi A, Higuchi I, Morishita S, Yoshimura J, Uchino M, Takashima H, Tsuji S, Ando Y. Clinicopathological features of the first Asian family having

- vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014 Sep 4. [Epub ahead of print]
5. Yonekawa T, Oya Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sugai K, Sasaki M. Extremely severe complicated spastic paraplegia 3A with neonatal onset. *Pediatr Neurol.* 51(5):726-9. 2014
 6. Kawakami N, Komatsu K, Yamashita H, Uemura K, Oka N, Takashima H, Takahashi R. A novel mutation in glycyl-tRNA synthetase caused Charcot-Marie-Tooth disease type 2D with facial and respiratory muscle involvement. *Rinsho Shinkeigaku.* 54(11):911-5. 2014
 7. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci.* Jun 11;34(24):8151-63, 2014
 8. Horinouchi S, Deguchi T, Arimura K, Arimura A, Dochi Y, Uto T, Nakamura T, Arimura Y, Nishio Y, Takashima H. Median neuropathy at the wrist as an early manifestation of diabetic neuropathy. *J Diabetes Investig.* 5(6):709-13, 2014
 9. 樋口雄二郎, 橋口昭大, 袁軍輝, 吉村明子, 中村友紀, 岡本裕嗣, 三井純, 辻省次, 高嶋 博. 臨床的に Charcot-Marie-Tooth 病が疑われた 304 例のエクソーム解析による網羅的遺伝子診断 *Peripheral Nerve* 25(1), 93-99, 2014
 10. Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs. *J Peripher Nerv Syst.* [Epub ahead of print] 2015.
 11. Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S. Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(1);2-14
 12. Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H. Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *BMC Neurol.* 2015;28;15:18.
 13. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2(4);417-26.
 14. Nakazato Y, Mochizuki H, Ishii N, Ohkubo R, Hirano R, Takashima H, Shiomi K, Nakazato M. Spinocerebellar ataxia 36 accompanied by cervical dystonia. *J Neurol Sci.* 2015 Oct15;357(1-2);304-6.
 15. Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim/sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015 Aug 13;2(5);e143
 16. Koichihara R, Saito T, Ishiyama A, Komaki H, Yuasa S, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Shiihara T, Shioya A, Saito Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sasaki M. A mild case of giant axonal neuropathy without central nervous system manifestation. *Brain Dev.* 2015 Sep 14. pii:S0387-7604(15)00180-1.

17. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(11):1129-37.
 18. Hirano M, Oka N, Hashiguchi A, Ueno S, Sakamoto H, Takashima H, Higuchi Y, Kusunoki S, Nakamura Y. Histopathological features of a patient with Charcot-Marie-Tooth disease type 2U/AD-CMTax-MARS. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;doi:10.1111/jns.12193.
 19. Maruyama K, Ogaya S, Kurahashi N, Umemura A, Yamada K, Hashiguchi A, Takashima H, Torres RJ, Aso K. Arts syndrome with a novel missense mutation in the PRPS1 gene: A case report. *Brain Dev.* 2016;30;pii: S0387-7604(16)30058-4.
 20. Shiohama Y, Naito T, Matsuzaki T, Tanaka R, Tomoyose T, Takashima H, Fukushima T, Tanaka Y, Saito M. Absolute quantification of HTLV-1 basic leucine zipper factor (HBZ) protein and its plasma antibody in HTLV-1 infected individuals with different clinical status. *Retrovirology.* 2016;27;13:29.
 21. Koge J, Hayashi S, Murai H, Yokoyama J, Mizuno Y, Uehara T, Ueda N, Watanabe O, Takashima H, Kira J. Morvan's syndrome and myasthenia gravis related to familial Mediterranean fever gene mutations. *J Neuroinflammation.* 2016;29;13(1):68.
 22. Higuchi Y, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Mitsui J, Ishiura H, Tanaka M, Ishihara S, Tanabe H, Nozuma S, Okamoto Y, Matsuura E, Ohkubo R, Inamizu S, Shiraiishi W, Yamasaki R, Ohyagi Y, Kira J, Oya Y, Yabe H, Nishikawa N, Tobisawa S, Matsuda N, Masuda M, Kugimoto C, Fukushima K, Yano S, Yoshimura J, Doi K, Nakagawa M, Morishita S, Tsuji S, Takashima H. Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease type 2. *Ann Neurol.* 2016;79(4);659-72.
 23. Adachi H, Ishihara K, Tachibana H, Oka N, Higuchi Y, Takashima H, Yoneda Y, Kageyama Y. Adult-onset Krabbe disease presenting with an isolated form of peripheral neuropathy. *Muscle Nerve.* 2016;54(1);152-7.
 24. Yasuma K, Matsuzaki T, Yamano Y, Takashima H, Matsuoka M, Saito M. HTLV-1 subgroups associated with the risk of HAM/TSP are related to viral and host gene expression in peripheral blood mononuclear cells, independent of the transactivation functions of the viral factors. *J Neurovirol.* 2016;22(4);416-30.
 25. Koichihara R, Saito T, Ishiyama A, Komaki H, Yuasa S, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Shiihara T, Shioya A, Saito Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sasaki M. A mild case of giant axonal neuropathy without central nervous system manifestation. *Brain Dev.* 2016;38(3);350-3.
- 2.学会発表
1. 高嶋 博 遺伝性運動性・感覚性・自律神経性ニューロパチーの臨床 第55回日本神経学会学術大会、2014、福岡
 2. 橋口昭大、吉村明子、樋口雄二郎、中村友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋 博 次世代シーケンサーを用いた Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断 第55回日本神経学会学術大会(2014)、福岡
 3. 石原 聡、田邊 肇、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻 省次、高嶋 博 Charcot-Marie-Tooth 病におけるニューロフィラメント関連の新規原因遺伝子同定の試み 第55回日本神経学会学術大会(2014)、福岡
 4. 田邊 肇、石原 聡、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻 省次、高嶋 博 Charcot-Marie-Tooth 病におけるミエリン関連蛋白由来の新規原因遺伝子の探索 第55回日本神経学会学術大会(2014)、福岡
 5. 橋口昭大、吉村明子、樋口雄二郎、中村友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋 博 次世代シーケンサーを利用した Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子

診断 日本人類遺伝学会第 59 回大会
日本遺伝子診療学会第 21 回大会(2014)、
東京

6. 吉村明子,橋口昭大,樋口雄二郎,袁 軍輝,中村友紀,岡本裕嗣,高嶋 博 シャルコー・マリー・トゥース病の網羅的遺伝子診断 日本人類遺伝学会第 59 回大会 日本遺伝子診療学会第 21 回大会(2014)、東京
7. 樋口雄二郎,橋口昭大,袁軍輝,石原聡,田邊肇,吉村明子,中村友紀,岡本裕嗣,吉村淳,土井晃一郎,森下真一,石浦浩之,三井純,辻省次,高嶋博 臨床的に Charcot-Marie-Tooth 病が疑われた 304 例のエクソーム解析による網羅的遺伝子診断 日本人類遺伝学会第 59 回大会 日本遺伝子診療学会第 21 回大会(2014)、東京
8. 田邊 肇、石原 聡、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻 省次、高嶋 博 Charcot-Marie-Tooth 病におけるミエリン関連蛋白を中心とした新規遺伝子探索の試み 日本人類遺伝学会第 59 回大会 日本遺伝子診療学会第 21 回大会(2014)、東京
9. 石原 聡、田邊 肇、吉村明子、袁 軍輝、

樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻 省次、高嶋 博ニューロフィラメントに関連した

Charcot-Marie-Tooth 病の新規原因遺伝子同定の試み 日本人類遺伝学会第 59 回大会 日本遺伝子診療学会第 21 回大会(2014)、東京

10. 岡本 裕嗣 遺伝性ニューロパチーの治療とその分子メカニズムシンポジウム 2 「末梢神経障害の分子病態」第 25 回日本末梢神経学会学術集会(2014)、京都
11. 橋口昭大、吉村明子 樋口雄二郎、中村友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋 博軸索型 Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断 第 25 回日本末梢神経学会学術集会(2014)、京都

G.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1.特許取得
遺伝性疾患の検出方法 (特願 2014-093044)
- 2.実用新案登録
特になし
- 3.その他
特になし

痙性対麻痺に対する診断基準案の妥当性の検討と、
ITB 療法の臨床評価尺度作成に向けた評価項目の提案と有用性の検討

研究分担者：瀧山嘉久 山梨大学大学院総合研究部医学域 神経内科学

研究協力者：一瀬佑太，三輪道然，高 紀信，長坂高村，新藤和雅

山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座

石浦浩之，辻 省次 東京大学大学院医学系研究科神経内科学講座

研究要旨

平成 26 年度，我々は JASPAC (Japan Spastic Paraplegia Research Consortium) に
おいて蓄積されている臨床情報を用いて，我々が前年度に提案した痙性対麻痺の診断
基準案の妥当性を検討した．その結果，感度は 99%，特異度は 93%と満足のもの
であり，本診断基準案が臨床的に有用であると考えられた．平成 27 年度，28 年度に
は痙性対麻痺における ITB 療法の臨床評価尺度の作成に向けて，5 例の遺伝性痙性対
麻痺患者において ITB 療法導入後の臨床評価を行なった．評価項目は両側の股関節，
膝関節，足関節，計 6 力所の平均 modified Ashworth scale (MAS)，自動運動による
下肢関節（股関節，膝関節，足関節）可動域，10 メートル歩行における歩数と時間，
当科で独自に作成した症状自己評価スケールを採用した．初回評価時点（導入後平均
19.4 ± 6.8 ヶ月）では，どの評価項目も ITB 療法導入前に比べて改善しており，治療効
果を反映していると考えられたが，さらに 1 年 7 ヶ月後の評価では，両側の股関節，
膝関節，足関節，計 6 力所の平均 MAS は全例改善を維持していたものの，自動運動に
よる下肢関節可動域の改善度は 10 メートル歩行における歩行速度や歩幅の改善度とは
相関せず，MAS と関節可動域の改善度が患者の ADL を反映してない結果であった．
今後は歩様の直接評価を中心に，多施設，多症例での検討が必要であると考えられた．

Japan Spastic Paraplegia Research Consortium

A. 研究目的

痙性対麻痺に対する診断基準案の妥当性 の検討

痙性対麻痺は緩徐進行性の痙縮を主徴とし，
脊髄の錐体路・後索・脊髄小脳路の系統変性
を主病変とする症候群である．遺伝子診断に

より病型が確定されるが，臨床的多様性があ
り診断が難しい疾患である．そのため感度の
高い診断基準の作成が必要であり，平成 25
年度の運動失調班会議で我々は痙性対麻痺の
診断基準案（表 1）を提案した¹⁾．平成 26 年
度，我々は JASPAC において蓄積されている

臨床情報を用いて、その診断基準案の妥当性を検討した。

痙性対麻痺に対する ITB 療法の臨床評価尺度作成に向けた評価項目の提案と有用性の検討

本邦ではこれまでに 200 例以上の痙性対麻痺患者に髄腔内バクロフェン (ITB: intrathecal baclofen) 療法が導入されているが、ITB 療法の治療評価に関する報告は過去にも成されているものの、標準的に利用されている臨床評価尺度は存在していない^{2, 3)}。そのため、我々は痙性対麻痺患者の ITB 療法の臨床評価尺度の作成へ向け、平成 27 年度に当院通院中の 5 症例において modified Ashworth scale (MAS), 10 メートル歩行評価、治療効果の自己評価スケールなどを用いた臨床評価を行い、平成 28 年度には各評価項目の有用性を検討するため、同 5 症例の経時的評価を行った。

B. 研究方法

統計学的検討において感度を計算する際、疾患群は真の陽性群である必要があるため、JASPAC 登録症例のうち、遺伝子診断にて遺伝性痙性対麻痺の病型診断が確定している患者を疾患群とした。特異度は、当院に痙性対麻痺の精査目的で受診・入院し他の診断となった患者を非疾患群とし、本診断基準案を適用して算出した。認定基準としては診断基準案の主要項目を 2 つとも満たし、各種検査によって鑑別疾患が除外できることとした。主要項目 1 (緩徐進行性の両下肢の痙縮と筋力低下) に関して、今回の検討では 1 年以上の経過を持つ症例を慢性進行性とした。主要項目 2 (両下肢の腱反射亢進、病的反射) に関しては、腱反射亢進と病的反射の両方を認めることを必須とする条件 (A 条件) と、どちらかを満たせば可とする条件 (B 条件) を設定したうえで計算をした。疾患群・非疾患群それぞれから算出された感度・特異度から尤

度比を計算した。疾患群については当院の症例のみを抽出し、非疾患群と合わせ陽性的中率・陰性的中率についても評価した。

ITB 療法導入後の純粋型痙性対麻痺 5 例 (SPG4: 2 例, SPG8: 1 例, 原因遺伝子不明の常染色体優性遺伝性痙性対麻痺: 2 例, 平均罹病期間 19 ± 11.3 年) において、両側の股関節、膝関節、足関節、計 6 カ所の平均 MAS, 10 メートル歩行における歩数・歩行時間、自動運動による下肢関節 (股関節、膝関節、足関節) 可動域、症状自己評価スケール (表 2) の 4 項目に関し、ITB 導入前後 (導入後平均 19.4 ± 6.8 ヶ月) での比較評価を行った。症状自己評価スケールは日常生活における自覚的な改善点や、レストレスレッグス症候群重症度スケール (IRLS: International Restless Legs Syndrome Rating Scale)⁴⁾ を参考に当科で独自に作成した (8 項目、各 0~4 点、合計 32 点、点数が低いほど症状が軽く満足度が高い)。

また、約 1 年 7 ヶ月後 (平均罹病期間 21 ± 11.3 年, ITB 療法導入後平均 38.4 ± 7.6 ヶ月) に経時的な評価を行い、各評価項目の有用性を検討した。その際には、10 メートル歩行の結果から歩行速度と歩幅を計算し、下肢関節可動域との相関性についても評価した。

(倫理面への配慮)

本研究について山梨大学医学部倫理委員会の承認を得た。JASPAC への研究参加については、患者から文書にて同意を得た。個人情報の取り扱いについては、山梨大学個人情報保護規定に従って管理を行なっている。なお、JASPAC では、登録症例の臨床情報を各施設から提供していただく際、紹介元施設にて既に連結可能匿名化を行っており、事務局で扱っているデータには個人を特定するような情報は含まれていない。

C. 研究結果

JASPAC 登録症例において、153 例で病

型が確定しており，内訳は SPG4：94 例，SPG3A：11 例，SPG31：12 例，SPG10：4 例，SPG11：8 例，SPG46：4 例，SPG2・15・28 がそれぞれ 2 例，SPG7・8・12・35・52・54・55・56・57 が 1 例，ARSACS：5 例であった．一方，2011 年 1 月～2014 年 9 月に当院に受診・入院した患者で，下肢痙縮による歩行障害を認めながら，遺伝性痙性対麻痺以外の診断となった症例は 15 例であり，内訳は多発性硬化症：3 例，視神経脊髄炎：1 例，運動ニューロン病：2 例，神経ベーチェット病：4 例，サルコイドーシス：1 例，破傷風：1 例，頸髄損傷：1 例，キアリ奇形：1 例，診断未確定：1 例であった．診断未確定の症例は，経過中に症状の改善傾向を認めたため，遺伝性痙性対麻痺は否定的であると考えられた症例であった．確定診断はつかなかったが，何らかの脊髄炎が疑われた．

結果は，疾患群での感度は A 条件で 78%，B 条件で 99%．非疾患群での特異度は A 条件・B 条件ともに 93%という結果であった．参考に，特異度に関しては鑑別疾患の除外を含めずに主要項目のみで判断すると，A 条件で 60%，B 条件で 53%となった．感度・特異度から尤度比を計算すると A 条件で 11.14，B 条件で 14.14 であり，有用性の指標とされる 5 は十分超えていた．また，山梨大学より JASPAC に登録している症例で，遺伝子診断まで確定しているものは 8 例あり，これと非疾患群の 15 例にて検討した．結果は感度 100%，特異度 93%，陽性的中率 89%，陰性的中率 100%であった．

ITB 療法導入後の初回評価時点において，痙縮は全例で改善を認め，下肢平均 MAS は 0.68 ± 0.39 ポイント低下した．下肢関節可動域は，1 例のみ膝関節可動域が不変であったが，平均で股関節 18 ± 12 度，膝関節 23.4 ± 23.4 度，足関節 40.2 ± 34.2 度の可動域改善を得た．全例とも痙性歩行ではあるものの，

導入以前に比べ歩行時の安定性が増した．1 例を除き，10 メートル歩行の歩数が減り，歩行時間が短縮した．歩数の改善は平均 2.1 ± 2.9 歩，歩行時間の改善は平均 3.4 ± 3.4 秒であった．歩行時間と歩数に改善を得なかった 1 例は，最もバクロフェン投与量の少ない症例であった．また，全症例で，痙縮の改善に伴う筋痛や筋痙攣頻度の軽減を得た．症状自己評価スケールでは ITB 導入前は平均 25.6 ± 4.8 ポイントであったが，導入後初回評価時点で平均 10.2 ± 3.2 ポイント低下し，ITB 療法の治療効果を反映した結果となった．また，痙縮の改善に伴う筋痛や筋痙攣頻度の軽減や自覚的な睡眠の質の改善も得ることができ，これらの点も症状自己評価スケールに反映されていた（痛み：平均 1 ± 1.3 ポイント低下，睡眠障害：平均 0.8 ± 1.5 ポイント低下）．

1 年 7 ヶ月後の経時的評価時には，初回評価時点に比べ，下肢平均 MAS は全例で改善を維持（平均 1.97 ± 0.87 ポイント改善）していたが，股関節は 3 例で悪化（全例平均 -10.9 ± 23.4 度改善），膝関節可動域も同 3 症例で悪化（全例平均 -5 ± 29.7 度改善），足関節可動域は全例で悪化（平均 -12.3 ± 12.2 度改善）した．10 メートル歩行での改善は 1 例のみ（歩数：平均 1.9 ± 8.3 歩増加，時間：平均 10.2 ± 16.3 秒増加）であった．股関節と膝関節可動域の改善度は相関していたが，各関節可動域の改善度と歩行速度，歩幅の改善度は相関しなかった．症状自己評価スケールの点数は概ね横ばい（平均 2.2 ± 3.8 ポイント増加）だが，大きく歩様が悪化した 1 例は満足度も大きく悪化（9 ポイント増加）した．

D. 考察

今回算出された数値の意義を評価するために，他の疾患の診断基準や検査について，妥当性を検討した過去の報告を調べた．2013 年に Tsuboi らが欧・米・日のシェーグレン症候群の診断基準について評価した報告があ

り，その中で本邦の診断基準については感度 79.6% ,特異度 90.4%であった⁵⁾ .また同年，Fereydoun らがベーチェット病の診断基準について評価しており，やはり本邦のものでは感度 86.0% ，特異度 99.1%であった⁶⁾ .

また，診断基準ではないが，疾患の診断に有用な検査について同じ神経内科の領域で検討されたものもあった．2007 年に高橋は NMO における抗 AQP4 抗体の意義について報告しており，この中で抗 AQP4 抗体は感度 88.6% ，特異度 100%であった⁷⁾ .また 2014 年，眞鍋らは Lewy 小体型認知症における MIBG 心筋シンチグラフィの早期像のみでの有用性を評価しており，感度 98% ，特異度 100%であった⁸⁾ .

これらと比較すると，感度・特異度に関しては遜色なく，ほぼ満足の出来る結果であったと考えられたが，特異度に関しては主要項目のみでは，不十分で，やはり各種検査による鑑別疾患の除外が必要であることが確認された．

全例とも初回評価時点では ITB 療法の有効性が確認され，いずれの評価項目も患者の臨床症状の変化を反映する結果であり，臨床評価尺度の作成にあたっては，痙縮と下肢の可動域，歩様を中心とした客観的な評価項目の他に，患者による自己評価も有用な評価項目となり得ると考えられた．しかし，経時的に評価を行うと，痙縮や関節可動域の改善と歩様の改善は一定の相関を得ず，MAS と関節可動域の改善度が患者の ADL を反映していない結果であった．疾患の特性を考慮すると，やはり痙性対麻痺患者の歩行には生理的範疇以上の痙性を保つことが必要であると思われ，ITB 療法が患者の QOL に寄与するには，必ずしも痙縮が軽減せずとも歩様を悪化させない投与量に調節することが望ましいと考えられた．歩様には関節可動域や痙縮だけでなく筋力が大きく影響するが，実際の臨床では

MMT のグレードが変わるほどの筋力改善に乏しいことや，MMT では同一グレード内での筋力変化を連続的な数値として表現することが難しいことから，代替的な指標として自動運動での下肢関節可動域を採用した．関節可動域ならば痙縮緩和の影響を加味した筋力変化も反映できると考えたが，経時的には関節可動域の改善と歩様の改善が必ずしも相関しなかったことから，ITB 療法の治療評価尺度を設けるには，歩様の直接評価以外にも歩様に相関しかつ ITB 療法の痙縮緩和効果や筋力を反映する新たな評価項目を提案する必要があると考えられた．

臨床評価尺度作成に向け，今後は多施設，多症例での検討を要すると考えられ，全国共同研究の立ち上げを計画中である．

E . 結論

JASPAC 登録症例の臨床情報を活用し，痙性対麻痺の診断基準案について妥当性を検討した．認定基準について条件を 2 つ設定し，感度は 78% と 99% ，特異度は 93% ，尤度比は 11.14 と 14.14 となり，本診断基準案の有用性が示唆された．また，ITB 療法導入後の痙性対麻痺患者 5 例の経時的な臨床評価の結果，歩様主体の評価や症状自己評価スケールが有用と考えられた．臨床評価尺度の作成と有用性評価のために，今後，多施設，多症例での検討が必要と考えられる．

[参考文献]

1. 瀧山嘉久ら．痙性対麻痺の診断基準の提案．厚生労働省難治性疾患等克服研究事業，運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班，平成 25 年度研究報告書．2014: 87-90.
2. Rektand T. Clinical assessment and management of spasticity: a review. Acta Neurol Scand. 2010;122:62-66.
3. Platz T, Eickhof C, Nuyens G, Vuadens P. Clinical scales for the assessment of

spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature. *Disabil Rehabil.* 2005;27:7-18.

4. Abetz L, Arbuckle R, et al. The reliability, validity and responsiveness of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale and subscales in a clinicaltrial setting. *Sleep Med.* 2006;7:340-349.

5. Tsuboi H, et al. Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome in Japanese patients. *Mod Rheumatol.* 2013; 23; 219-225.

6. Fereydoun D, et al. Impact of the positive pathergy test on the performance of classification/diagnosis criteria for Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 2013; 23; 125-132.

7. 高橋利幸. NMOにおける抗 AQP4 抗体価の意義. *Neuroimmunology.* 2007; 15(2); 169-173.

8. 眞鍋雄太 他. Lewy 小体型認知症の鑑別診断における簡易版 MIBG 心筋シンチグラフィの有用性. *神経内科.* 2014; 80(3); 390-393.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

1) 瀧山嘉久. 痙性対麻痺: JASPAC. *BRAIN and NERVE* 2014; 66; 1210-1217.

2) 瀧山嘉久. 本邦の痙性対麻痺に関する全国多施設共同研究体制 (JASPAC). *脊椎脊髄* 2014; 27; 737-745.

3) 一瀬佑太ら. 遺伝性痙性対麻痺における髄腔内バクロフェン投与療法の治療効果の検討. *山梨医学* 2016;43;25-29.

2.学会発表

1) 一瀬佑太ほか. 痙性対麻痺に対する ITB 療法の治療効果臨床評価尺度の作成に向けて. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸、5 月 20 日.

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1.特許取得

特になし

2.実用新案登録

特になし

3.その他

シヌクレイノパチー患者での各種 PET トレーサーを用いた画像化

研究分担者：武田 篤 国立病院機構 仙台西多賀病院
研究協力者：菊池昭夫 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
江面道典 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
長谷川隆文 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
岡村信行 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野
谷内一彦 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野
荒井啓行 東北大学加齢医学研究所 老年医学分野
工藤幸司 東北大学加齢医学研究所 ニューロ・イメージング研究部門
古本祥三 東北大学サイクロトロン 核薬学研究部
田代 学 東北大学サイクロトロン 核医学研究部
青木正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

研究要旨

シヌクレイノパチーの代表的疾患である多系統萎縮症(MSA)やパーキンソン病(PD)における病理学的特徴は、 α -シヌクレイン(α -S)凝集体の脳内蓄積である。MSA 患者における α -S 凝集体の経時的変化と PD との診断鑑別について ^{11}C BF-227 PET を用いて検討するとともに、 ^{18}F THK5351 PET が MSA の病態を反映することができるかどうかを検討した。経時的に MSA の病期進行とともにレンズ核、大脳白質、前頭葉から頭頂葉にかけての大脳皮質で ^{11}C BF-227 集積は増加・拡大しており、 ^{11}C BF-227 PET が MSA の病期進行や治療効果の判定としてのサロゲートマーカーに応用できる可能性が示唆された。一方、MSA と PD の比較で ^{11}C BF-227 集積に有意差がなく、診断鑑別には有用ではなかった。また、 ^{18}F THK5351 PET によって MSA 患者の病態を反映する画像化が得られず、 ^{18}F THK5351 は MSA 患者の病態を反映する有力なトレーサーでないことが示唆された。

A. 研究目的

シヌクレイノパチーの代表的疾患である多系統萎縮症(MSA)やパーキンソン病(PD)の病理学的特徴はグリア細胞質内封入体(GCI)やレビー小体であり、その主たる構成成分は α -シヌクレイン(α -S)凝集体である。MSA の生体脳内 α -S 凝集体は ^{11}C BF-227 PET によって画像化・可視化することが可能である¹⁾。しかしながら、MSA における生体脳内 α -S 凝集

体の経時的変化やPDとMSAとの早期診断鑑別の有用性についてはわかっていない。そこで、 ^{11}C BF-227 PET を用いて経時的変化と早期診断鑑別の有用性について検討する。また、タウトレーサーである ^{18}F AV1451 は α -S 凝集体に結合しないが、その PET 検査では MSA 患者の病変部位に一致して集積亢進を認めていた²⁾。同様にタウトレーサーである ^{18}F THK5351³⁾を用いてPETを施行しMSA患者

の病態を反映する画像化が可能であるかを検討する。

B. 研究方法

小脳失調優位型のMSA(MSA-C)患者4人に、1回目の ^{11}C]BF-227 PET撮影から約2年の間隔において、2回目の ^{11}C]BF-227 PET撮影を施行した。さらに、その4人のうち2人にさらに約2年の間隔において3回目の ^{11}C]BF-227 PET撮影を施行した。解析にはe-ZISソフト⁴⁾を用いて、全脳を参照領域とし、症例1例ずつを15人の健常者群と比較した。

PD患者17人に ^{11}C]BF-227 PET撮影を施行した。MSA8人との比較にはPMOD ver3.6(PNEURO)ソフトを用いて後頭葉皮質を参照領域とし各領域と後頭葉皮質との比(SUVR)を算出し比較検討した。

MSA-C患者1人と健常者8人に ^{18}F]THK5351 PETを施行した。PMODソフトを用いて両側中心前回、被殻、淡蒼球、視床、脳幹部、大脳白質、小脳皮質、後頭葉皮質にVOIをおき、各領域のSUV値を算出した。後頭葉皮質を参照領域とし各領域と後頭葉皮質との比(SUVR)を用いてMSA-C患者と健常者群の集積について比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)に従って実施された。本研究は東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

4人のMSA-C患者はいずれも健常者群と比較して、レンズ核、大脳白質、前頭葉から頭頂葉にかけての大脳皮質において ^{11}C]BF-227の集積亢進を認めた。いずれの症例においても、これらの領域の ^{11}C]BF-227

集積は経時的に病期の進行とともに増加・拡大していった。

PD患者群は健常者群と比較して、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻、淡蒼球などにおいて ^{11}C]BF-227の集積亢進を認めたが、PDとMSAとの比較で集積に有意差がなかった。

MSA-C患者は健常者群と比較して、両側中心前回、被殻、淡蒼球、視床、大脳白質では違いがみられなかった。一方、脳幹部や小脳皮質では集積低下を示していた。

D. 考察

集積亢進を示した領域はMSAの病理でGCIが多い分布と一致しており、経時的变化も酷似していた⁵⁾。小脳で集積亢進がみられなかった理由として、病期進行により小脳での神経細胞脱落とともにGCIが減少している可能性、あるいは小脳萎縮のために過少評価をしている可能性が考えられた。

PDで集積亢進を示した領域はPDの病理でレビー小体が比較的多い領域と一致してしていた。PDとMSAとの比較で集積に有意差がみられなかった理由として、平均罹病期間の相違(PD:3.28年、MSA:1.74年)やBF-227によるレビー小体とグリア細胞質内封入体のS蛋白凝集体への結合能力の相違などが考えられた。

MSA-C患者においては、 ^{18}F]THK5351のoff-target bindingの可能性は否定的であり、病態を反映していないと考えられた。幹部や小脳皮質では集積低下は萎縮を反映していると考えられた。症例数がMSA-C1例であることから、今後MSA-P患者も含め症例数を増やして再度検討する予定である。

E. 結論

^{11}C]BF-227 PETによってMSA-C患者の生体脳内S凝集体の蓄積量を経時的に測定で

きた。[¹¹C]BF-227 PET が病期進行や治療効果の判定としてのサロゲートマーカーに応用できる可能性がある。

[¹¹C]BF-227 PET によって PD の生体脳内 S 凝集体を可視化・画像化が可能であった。しかしながら、[¹¹C]BF-227 PET は PD と MSA との診断鑑別には有用ではなかった。

[¹⁸F]THK5351 PET による MSA-C 患者の病態を反映する画像化はできないことが示唆された。

[参考文献]

1. Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain*. 133: 1772-1778, 2010.
2. Cho H, Choi JY, Lee SH, Ryu YH, Lee MS, Lyoo CH. 18F-AV-1451 binds to putamen in multiple system atrophy. *Mov Disord*. 32: 171-173, 2017.
3. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Tago T, Hiraoka K, Watanuki S, Shidahara M, Miyake M, Ishikawa Y, Matsuda R, Inami A, Yoshikawa T, Funaki Y, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. 18F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer's Disease. *J Nucl Med* 57: 208-214, 2016.
4. Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matsuda

H, Kudo Y, Arai H, Fukuda H, Yanai K. Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe [¹¹C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 30: 101-111, 2010.

5. Inoue M, Yagishita S, Ryo M, Hasegawa K, Amano N, Matsushita M. The distribution and dynamic density of oligodendroglial cytoplasmic inclusions (GCIs) in multiple system atrophy: a correlation between the density of GCIs and the degree of involvement of striatonigral and olivopontocerebellar systems. *Acta Neuropathol*. 93: 585-591, 1997.

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 (2014/4/1~2017/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Miura E, Hasegawa T, Konno M, Suzuki M, Sugeno N, Fujikake N, Geisler S, Tabuchi M, Oshima R, Kikuchi A, Baba T, Wada K, Nagai Y, Takeda A, Aoki M. VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of α -synuclein and exacerbates neurotoxicity in a Drosophila model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 71: 1-13, 2014.
2. Sugeno N, Hasegawa T, Tanaka N, Fukuda M, Wakabayashi K, Oshima R, Konno M, Miura E, Kikuchi A, Baba T, Anan T, Nakao M, Geisler S, Aoki M, Takeda A. Lys-63-linked Ubiquitination by E3 Ubiquitin Ligase Nedd4-1 Facilitates Endosomal Sequestration of Internalized α -Synuclein. *J Biol Chem*. 289: 18137-18151, 2014.

3. Kikuchi A, Takeda A, Sugeno N, Miura E, Kato K, Hasegawa T, Baba T, Konno M, Oshima R, Watanuki S, Hiraoka K, Tashiro M, Aoki M. Brain metabolic changes of cervical dystonia with spinocerebellar ataxia type 1 after botulinum toxin therapy. *Intern Med.* 55: 1919-1922, 2016.
4. Odagiri H, Baba T, Nishio Y, Iizuka O, Matsuda M, Inoue K, Kikuchi A, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Taki Y, Mori E. On the utility of MIBG SPECT/CT in evaluating cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body diseases. *PLoS One.* 11: e0152746, 2016.
5. Oshima R, Hasegawa T, Tamai K, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kikuchi A, Baba T, Futatsugi A, Sato I, Satoh K, Takeda A, Aoki M, Tanaka N. ESCRT-0 dysfunction compromises autophagic degradation of protein aggregates and facilitates ER stress-mediated neurodegeneration via apoptotic and necroptotic pathways. *Sci Rep.* 6: 24997, 2016.
6. Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Ezura M, Kobayashi M, Tano O, Mugikura S, Iwata R, Ishiki A, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. *In vivo* visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by ¹⁸F-THK5351 PET. *Neurology.* 87: 2309-2316, 2016.
7. Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suzuki K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E. Longitudinal study of cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 372: 288-293, 2017.

2. 学会発表

1. 菊池昭夫、馬場 徹、長谷川隆文、菅野直人、今野昌俊、三浦永美子、大嶋龍司、岡村信行、古本祥三、谷内一彦、田代 学、工藤幸司、糸山泰人、武田 篤、青木正志. パーキンソン病における脳内 α -シヌクレイン蛋白凝集体の PET による画像化. 第 55 回日本神経学会総会 (東京: 2014 年 5 月 23 日)
2. Akio Kikuchi, Nobuyuki Okamura, Manabu Tashiro, Takafumi Hasegawa, Naoto Sugeno, Toru Baba, Masatoshi Konno, Emiko Miura, Ryuji Oshima, Shozo Furumoto, Yoshihito Funaki, Ren Iwata, Shoki Takahashi, Hiroshi Fukuda, Hiroyuki Arai, Yukitsuka Kudo, Kazuhiko Yanai, Aoki Masashi, Yasuto Itoyama, Atsushi Takeda. [¹¹C] BF-227 PET can visualize *in vivo* α -synuclein deposition in Parkinson's disease. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Stockholm: June 19, 2014)
3. 菊池昭夫、岡村信行、馬場 徹、長谷川隆文、菅野直人、今野昌俊、三浦永美子、大嶋龍司、吉田隼、古本祥三、平岡宏太良、谷内一彦、田代 学、工藤幸司、糸山泰人、武田 篤、青木正志. [¹¹C]BF-227 PET における多系統萎縮症脳内 α -シヌクレインの経時的変化. 第 56 回日本神経学会総会 (新潟: 2015 年 5 月 21 日)
4. Akio Kikuchi, Nobuyuki Okamura, Manabu Tashiro, Shozo Furumoto, Takafumi Hasegawa, Shoichi Watanuki, Kotaro Hiraoka, Yoshihito Funaki, Michiko Kobayashi, Naoto Sugeno, Toru Baba, Masatoshi Konno, Emiko Miura, Ryuji Oshima, Shun Yoshida, Ren Iwata, Shoki Takahashi, Hiroshi Fukuda, Yasuto Itoyama, Hiroyuki Arai, Yukitsuka Kudo, Kazuhiko

Yanai, Masashi Aoki, Atsushi Takeda.
Longitudinal [11C]BF-227 PET study in
MSA-C patients. 19th International
Congress of Parkinson's Disease and
Movement Disorders (San Diego: June 17,
2015)

5. Akio Kikuchi, Nobuyuki Okamura,
Takafumi Hasegawa, Ryuichi Harada,
Shoichi Watanuki, Yoshihito Funaki,
Kotaro Hiraoka, Toru Baba, Naoto
Sugeno, Ryuji Oshima, Shun Yoshida,
Junpei Kobayashi, Michinori Ezura,
Michiko Kobayashi, Ohito Tano, Shunji
Mugikura, Ren Iwata, Aiko Ishiki,
Katsutoshi Furukawa, Hiroyuki Arai,
Shozo Furumoto, Manabu Tashiro,
Kazuhiko Yanai, Yukitsuka Kudo, Atsushi
Takeda, Masashi Aoki. Assessment of tau
pathology in patients with corticobasal
syndrome using ¹⁸F-THK5351 PET. 20th
International Congress of Parkinson's
Disease and Movement Disorders (Berlin:
June 22, 2016)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

多系統萎縮症に対する治験に向けた取り組み

分担研究者： 辻 省次 （東京大学医学部附属病院神経内科教授）

研究要旨: 多系統萎縮症に対する治験に向けた患者レジストリーを多施設共同で構築した。患者のリクルートともに、自然歴の採取を目的としている。また、バイオリソース(ゲノムDNA, 血漿)を採取し、難病バンクに寄託し、研究者コミュニティに分譲ができるようにしている。

A. 研究目的

多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) は、進行性で原因不明の神経変性疾患であり、病態の進行そのものを抑止する有効な治療法が見つかっておらず、新たな治療法の開発が強く望まれている。我々は、これまでにコエンザイム Q10 (CoQ10) の生合成を行う酵素をコードする COQ2 遺伝子変異が家族性 MSA・孤発性 MSA 患者の発症に関与していることを見出した。COQ2 変異を有していない孤発性 MSA 患者においても、血漿中 CoQ10 濃度が健常者群と比べて有意に低下していることを報告した。これらのことから、MSA 発症の分子病態において CoQ10 の相対的な欠乏が関与していると考えており、CoQ10 補充療法が MSA の病態進行抑制に有効であるという仮説を検証するために医師主導治験を計画している。この MSA に対する治験を実現するために、臨床評価スケールである UMSARS の日本語訳統一、患者レジストリーの構築に取り組んだ。

B. 研究方法

多系統萎縮症の国際的に標準とされる臨床評価スケールである UMSARS について、これまで2つのグループから日本語訳の案が公開されていたため、関係者と協議の上、また原著者に確認の上、適切と考えられる日本語訳を完成させた。

多施設共同で患者レジストリーを構築し、共通のプロトコルで研究倫理申請を行った。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)を遵守し、所属施設の研究倫理審査委員会の承認のもと行った。

C. 研究結果

UMSARSの統一日本語訳を完成させた。

研究倫理審査委員会の承認が得られ、患者レジストリーの運用を開始した。

D. 考察

MSAは未だに難病であるが、近年、コホート研究、臨床試験・治験が行われるようになり、疾患克服への取り組みが大きく前進した疾患の一つではないかと考えている。患者レジストリーは、特に希少難病の疾患研究の基盤となる取り組みであり、継続的な運用が行えるよう期待する。

E. 結論

MSAに対する治験に向けたUMSARS日本語訳の統一、患者レジストリーを多施設共同で構築した。患者のリクルートともに、自然歴の採取を目的としている。また、バイオリソース(ゲノムDNA, 血漿)を採取し、難病バンクに寄託し、研究者コミュニティに分譲ができるようにしている。

F. 研究発表

1. 論文発表

三井 純, 辻 省次. 多系統萎縮症 —患者レジストリーと治験. 科学評論社, 神経内科 2016年12月 (2016; 85(6): 652-6)

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
運動失調症の医療基盤に関する調査研究班
（総合）研究報告書

SARA および SARA 下位項目の年間推移 - SCA6 自然史歴研究データ解析 -
SCA6 の発症年齢に及ぼす対立遺伝子リピート数

研究分担者： 中島健二 NHO 松江医療センター院長
研究協力者：安井建一 同愛会 博愛病院 神経内科

研究要旨

脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) の自然歴研究で得られた SARA データを用いて、SARA 推移を解析した。年間推移は比較する間隔が開いても大きな変化はなく、集団としては、SARA 平均点や Δ SARA は直線的に推移する。一方、 Δ SARA の症例間のバラつきは比較間隔が長くなっても、均質化しない。SARA 下位項目では歩行、立位が鋭敏であり、これら下位項目の悪化がどの程度の割合出現するか、治療により悪化を予防できる症例が何例出るか、という観点で結果を解釈する必要がある。また、SCA6 の一家系内において、若年発症者、高齢発症者、および遺伝学的キャリアと考えられる症例を複数認め、正常対立遺伝子リピート数が発症年齢に及ぼす影響を明らかとした。正常対立遺伝子リピート数が極端に短い場合は 80 歳台でも未発症の場合がありうること、本邦で少なからず認められる孤発性 SCA6 の発症機序を説明する一因を明らかにした。

A. 研究目的

(1) 自然歴研究には、実臨床での予後予測に必要な疾患史的長期経過をあきらかにすること、発症や進行速度に影響を与える疾患修飾因子の解析、治療介入研究の基礎データを得ること、などが求められる。にはシンプルで長期的な調査が、には鋭敏な調査が適し、調査プロトコルも異なる場合がある。本班研究として行った脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) の自然歴研究では SARA を使用し、治療介入研究の基礎データとして年間 SARA 変化値を提供した。これは重要なデータではあるが、変化値は平均値であり、研究の素データを理解しておく必要があり、解析結果を提示することを目的とした。

(2) ポリグルタミン病の多くは、伸張 CAG リピート長が発症年齢に逆相関するが、伸張り

リピート長のみで発症年齢が完全に規定されるわけではなく、その他の修飾因子の存在も考えられている。CAG リピート長 22 を持つ SCA6 家系で、対立遺伝子 CAG リピート数が発症年齢に影響を与えていることを明確に示す家系を経験し、SCA の自然史、発症要因を考える上で重要と考えられたので家系を解析し、自然史研究から得られた知見や既報告との関連性を検討した。

B. 研究方法

(1) 5 年間の SCA6 自然歴調査で 46 例に対して延べ 257 調査を行った。1、2、3、4、5 年間と間隔をあけた SARA の対を抽出すると、それぞれ、211 対、167 対、123 対、80 対、38 対が得られ、これを比較した。

(2) SCA6 の一家系内において、若年発症者、高齢発症者、および遺伝学的キャリアと考え

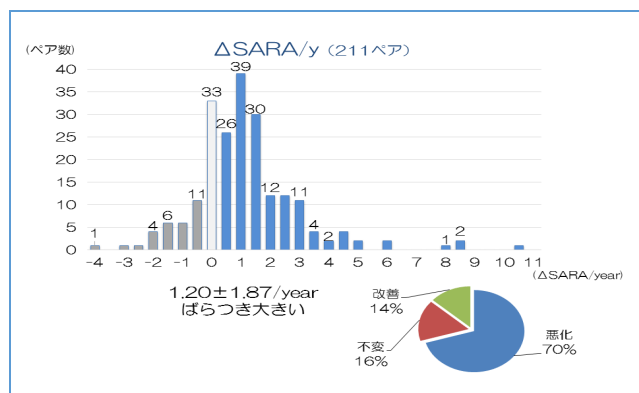
られる症例において、臨床像、頭部画像、遺伝学的検査を解析し、特に発症年齢と遺伝学的検査結果に注目して検討した。

(倫理面への配慮)

自然史調査は匿名符号化を用い、個人情報削除したデータ解析を実施した。事務局および各共同研究施設での倫理委員会承認を経て研究を実施した。遺伝子検体の収集に当たり、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に沿って倫理承認を得て、実施した。

C. 研究結果

(1)211 対の SARA は 1.20 ± 1.87 悪化した。素データでは -4~11 (マイナスは改善) と広く分布し、症例間 (ペア間) でばらつきが大きかったが、211 ペアのうち 70.1% で悪化を捉えることが出来た。(図 1)



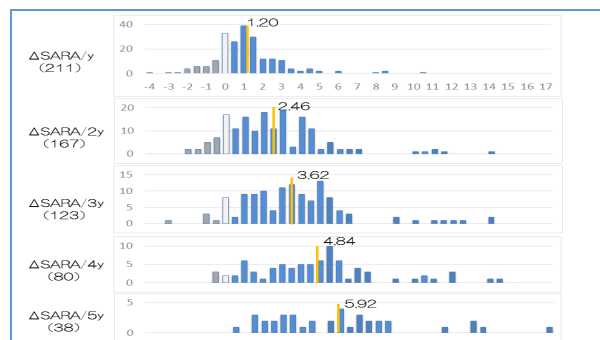
(図 1) 1年間隔の SARA 変化

比較する間隔が開いても、年間推移に大きな変化はなく、一定の病状、症例数をまとめた集団としては、SARA 平均点や ΔSARA は直線的に推移した。ΔSARA の症例間のバラつきは比較間隔が長くなっても、均質化しなかった。(図 2)

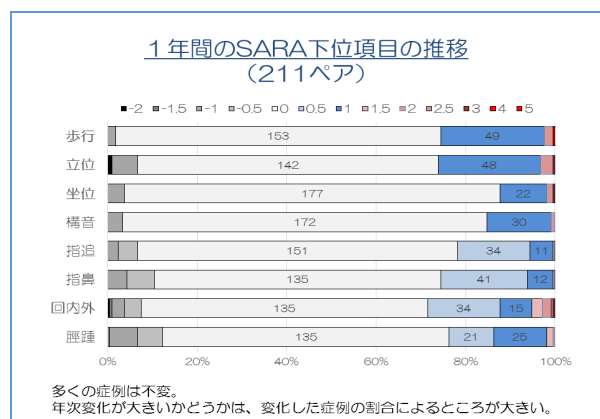
変化値は小さいものの、8 つの下位項目はそれぞれ一定の悪化傾向を捉えていたが、素データをみると、いずれの項目も悪化は 211 ペアのうち 30% 以下であり変化しない例が大半で、鋭敏な指標ではない。(図 3)

歩行、立位、回内回外運動は比較間隔が開くに従い、程度、頻度とも悪化した。これに

対し、構音、坐位など 5 年経過しても大半の症例が変化しない項目もあり、項目により変化の傾向は異なった。



(図 2) 比較年数ごとの SARA 変化値分布



(図 3) SARA 下位項目の年間変化分布

(2)家系内にはリピート数 22/22 をもつ 40 歳台発症者と 22/13 をもつ 70 歳台発症者と 22/7 をもつ 80 歳台未発症者をそれぞれ 2 名ずつ認めた。(図 3)

同一家系内で同じリピート数 22 をもちながら、ホモ接合体の場合、対立正常遺伝子リピート数が 13 の場合、7 の場合で発症年齢が明らかに異なり、対立正常遺伝子リピート数が発症年齢に強く影響することを示す家系であった。また、22/7 を持つ 2 名は画像検査でも正常と考えられた。未発症であることを説明するにあたり、SCA6 自然例研究から得られたリピート数総和と発症年齢の相関図 (図 4) を用いると、22/7 の症例は 107 歳で発症すると推定され、80 歳台で未発症であることに合致した。

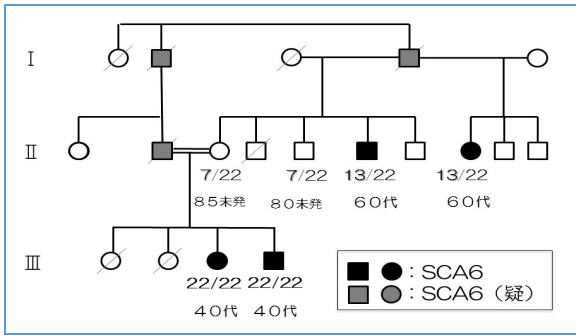


図 3 . SCA6 家系図

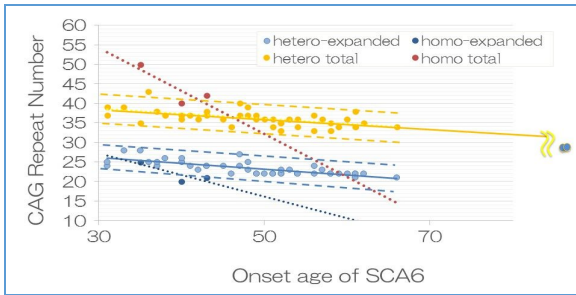


図 4 . SCA6 自然史研究で得られた発症年齢とリピート数(伸長およびリピート数総和)

D. 考察

(1)下位項目の短期の変化が大きいかどうかは、変化した症例の割合が大きく影響することから、治療では、鋭敏な下位項目の点数を悪化させない成果を目指す視点が必要であると考えられた。

(2)高齢未発症者を含む対立遺伝子 CAG リピート数の異なる SCA6 家系を経験し、SCA6 における CAG リピート数、特に正常リピート数の発症年齢に及ぼす影響を明らかとした。また、SCA6 孤発例と出会う機序として、親世代の対立遺伝子 CAG リピートが短く未発症であったという機序を明確に提示した。発症年齢に影響を与える Genetic-factor/修飾因子はポリグルタミン病においても、まだ未説明の要素があり、さらなる検討が必要である。

E. 結論

(1)自然歴調査から得られた SCA6 の年間 SARA および SARA 下位項目の推移について

解析した。

治療研究では平均値間の有意差を検討することになるが、立位や歩行などの下位項目の悪化がどの程度の割合出現するか、治療により悪化を予防できる症例が何例出るか、という観点で結果を解釈する必要もある。

(2)SCA6 の発症年齢には対立正常リピート数も影響を与え、リピート数が極端に短い場合は 80 歳を超えた高齢であっても未発症の場合もありうる。

[参考文献]

Yasui et al. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. Orphanet J Rare Dis. 2014 Jul 23; 9: 118.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yasui K. et al. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. Orphanet J Rare Dis. 2014 Jul 23;9:118.

2. 学会発表

安井建一ら.CACNA1a 遺伝子 CAG リピート数が SCA6 発症年齢に及ぼす影響.第 98 回日本神経学会中国・四国地方会.高松,2015/6/27
安井建一ら.脊髄小脳失調症 6 型の多施設共同自然史研究.第 33 回神経治療学会.名古屋,2015/11/26.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

iPad および Kinect sensor を用いた小脳性運動失調の定量評価法の開発 および 脊髄小脳変性症に対するバレニクリン酒石酸塩の治療効果の検討

研究分担者：小野寺理¹⁾

研究協力者：他田正義¹⁾、徳永純¹⁾、永井貴大¹⁾、一井直樹¹⁾、徳武孝允¹⁾、石原智彦¹⁾、
野崎洋明¹⁾、関根有美¹⁾、堅田慎一¹⁾、横関明男²⁾、赤澤宏平³⁾、西澤正豊¹⁾

所属機関：¹⁾ 新潟大学脳研究所 神経内科、²⁾ 同 分子神経疾患資源解析学分野、
³⁾ 新潟大学医歯学総合病院医療情報部

研究要旨

鋭敏で安定性が高く、かつ汎用性の高い小脳性運動失調の定量評価法を確立することを目的に、筆者らは、iPad® (Apple 社) を用いた上肢運動機能評価システム iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) および Kinect® (Microsoft 社) センサーを用いた 3 次元動作解析システムを開発してきた。これまで蓄積してきた多数例の測定データを解析し、これら評価法の小脳機能評価における有用性を検討した。

また、脊髄小脳変性症患者 29 例を対象として、禁煙薬である varenicline (Champix®, Pfizer) の有効性および安全性を検討した。8 週間の服用で嘔気を 7 例 (24.1%) に認めしたが、重篤な副作用は認めなかった。Varenicline 高用量群 (2mg/日) と低用量群 (0.5mg/日) の 2 群比較において、8 週間の服用により、高用量群では低用量群に比して臨床評価スケール SARA の歩行項目が有意に改善した。

A. 研究の背景と目的

[1] 小脳性運動失調の定量評価法の開発：脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration: SCD) の臨床試験を成功させるためには、小脳性運動失調を評価するための鋭敏で安定性の高い定量評価法の開発が不可欠である。SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) を始めとする現行の評価法では、短期間で僅かな症状の変化を捉えるには鋭敏性に乏しいことに加え、評価者内・評価者間変動といった安定性に問題を有するためである。私たちは、鋭敏で安定性が高く、かつ汎用性の高い小脳性運動失調の定量評価法を確立することを目的に、これまで、iPad® (Apple 社) を用いた上肢運動機

能評価システム iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) および Kinect® (Microsoft 社) センサーを用いた 3 次元動作解析システムを開発してきた。iPatax で得られた多数例の測定データを解析し、従来の臨床評価法との対比から、iPatax の有用性を検討した。

[2] SCD に対する varenicline の治療効果の検討：バレニクリン酒石酸塩 (varenicline) は 4

2 神経ニコチン性アセチルコリン受容体に対する部分作動薬であり、禁煙薬として本邦を含む世界各国で広く使用されている。米国の研究グループの報告によると、マチャド・ジョセフ病 (MJD/SCA3) 患者 13 例を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、バレニクリン酒石

酸塩 (varenicline) が 8 週間の短期間で歩行・立位などの体幹失調を改善した。また、MJD/SCA3 以外の病型の脊髄小脳変性症 (SCD) においても小脳性運動失調に対する同薬剤の治療効果が報告されている。本研究では、MJD/SCA3 以外の病型を含む SCD 日本人患者を対象として、varenicline の有効性および安全性を検討した。

B. 対象と方法

[1] 小脳性運動失調の定量評価法の開発:

[1a] iPatax による上肢運動機能解析: 解析対象は健常者 33 例、脊髄小脳変性症 (SCD) 患者のべ 167 例 (マチャド・ジョセフ病 MJD/SCA3 54 例、SCA6 32 例、多系統萎縮症 MSA-C 16 例、皮質性小脳萎縮症 CCA 33 例、その他 32 例) で、臨床項目 (発症年齢、罹病期間、ポリグルタミン病原因遺伝子の CAG リピート数)、SARA スケール、iPatax 検査項目の測定値を解析した。課題の至適条件の検証により、比較的ゆっくりとした反復運動の視標追跡課題 (直線および曲線) が小脳性運動失調を検出するのに適していたことから、直線課題は 15 cm の直線上を視標が等速 (15cm/3 秒) で反復移動する課題 (1 分間)、曲線課題は直径 10cm の円周上を視標が等速 (1 周/6 秒) で反復移動する視標追跡課題 (1 分間) で解析した (図 1)。

[1b] Kincet センサーを用いた 3 次元歩行解析: 小脳性歩行障害を定量評価する方法を開発するために、Kinect センサーを用いて、操作・測定が簡便な 3 次元動作解析システムを構築した。簡単には、歩行能力評価に用いられている Timed Up and Go Test (TUGT) の各運動時間 (起立、歩行開始、Uターン開始、Uターン終了、着座開始、終了)、および約 0.03 秒毎の頭部、頸部、肩(左右)、肘(左右)、腰、股関節(左右)、膝(左右)の各部位の座標 (位置)、速度、加速度の 3 軸成分とベクトル値を自動検出するプログラムを作成した。被験者は評価者の合図により椅子

子から起立し、約 1m 前の地点で 1 分間足踏みを行い、U ターンして椅子に着席する運動 (TUGT の変法) を行った (図 2)。健常者 15 例、脊髄小脳変性症 (SCD) 患者 16 例 (MJD/SCA3 6 例、SCA6 2 例、CCA 2 例、その他 6 例) を対象とし、本システムの歩行解析データに加え、臨床重症度 SARA、重心動揺検査データを同時に収集した。

[2] SCD に対する varenicline の治療効果の検討:

多系統萎縮症を除く SCD 成人患者を対象とし、低用量群と高用量群の 2 群に無作為割付けした。適応基準と除外基準を表 1 に示す。本薬剤を低用量 1 日 0.5 mg または高用量 2 mg で 8 週間経口投与し、2 週間の休薬期間の後、投与量を crossover し再試験した (図 7)。主要評価項目として SARA、副次評価項目として重心動揺検査などを挙げた (表 2)。投与 8 週後、20 週後をエンドポイントとして全項目を評価者盲検法で評価した。

(倫理面への配慮)

研究[1]は新潟大学医学部倫理委員会、研究[2]は医学部倫理委員会および新潟大学医歯学総合病院治験審査委員会の承認を受け、被検者に利益・不利益、不参加や同意撤回の自由についての説明を行い、被検者から書面での同意を得た上で実施した。個人の特定につながる情報は解析前に削除し、登録番号によって連結可能匿名化し、個人情報外部に漏れないよう厳重に管理した。

C. 結果

[1a] iPatax による上肢運動機能解析:

(1) 速度の変動係数と重症度 SARA との相関: 直線課題および曲線課題における速度の変動係数 (coefficient of variation, CV) は両者とも、SARA 合計および SARA 上肢機能と各々高い正の相関を示した (直線課題における速度の CV と SARA 合計との相関, $R_s=0.63$, $p<0.001$; 速度の CV と SARA 上肢機能との相関, $R_s=0.61$,

p<0.001) (図 3)。

(2) 疾患毎の特徴(MJD/SCA3とSCA6の違いに着目して): MJD/SCA3とSCA6を比較した場合、重心動揺検査と SARA 上肢項目の評価では、SCA6に比してMJD/SCA3では体幹失調が目立ち、MJD/SCA3に比してSCA6では上肢失調が目立つ傾向が見られた。一方、iPatax の測定値では両疾患を明瞭に区別することはできなかった。

(3) 運動学習の効果: 健常群、疾患群ともに、1分間の課題遂行中に時間経過に伴い速度のばらつき(CV)の減少を認めた(運動学習効果)。測定時間を20秒毎に3区間に分け、最初20秒の速度のCVに対する最後20秒間の速度のCVの減少率を学習効率と定義した。学習効率は疾患群に比して健常群で高く(p<0.001) (図 4)、かつ疾患群では SARA の増加に伴い学習効率が有意に低下した (Rs=-0.111, p<0.05)。

[1b] Kincet センサーを用いた 3 次元歩行解析:

健常コントロールは15例で平均年齢は30.5歳、SARAは合計、歩行ともに0点であった。SCD患者は20例で平均年齢は52.0歳、SARA合計は平均8.7点、SARA歩行は2.3点であった。

(1) 頸点 X 座標の周波数解析: 課題動作中に最も安定して情報が得られた頸点に着目して、頸点の X 軸(横軸)成分の経時的变化を解析した。コントロールと患者間の差が最も顕著であった座標成分に着目して解析した。その結果、SCD 患者群では大きな左右の横揺れを反映して遅い周波数成分(0.7 Hz 以下)が増加した。歩行率(歩行回数/秒)を反映する中間の周波数成分(0.8~3.9 Hz)のばらつきも増加した(図 5)。体幹の横揺れ、歩行率のばらつきを成分化することによって歩行障害の特徴を定量化することができると考えられた。

(2) 頸点 X 座標のピーク解析: SCD 患者群では振幅および歩行周期の変動係数が増加した。これら変動係数の増加は SARA 合計 および SARA 歩行と高い正の相関を示した(図 6)。左右

方向の振幅および歩行周期の変動係数は小脳性歩行の重症度評価に有用であると考えられた。

[2] SCD に対する varenicline の治療効果の検討: 29 例が登録され、有効解析症例は 24 例であった(平均年齢 57.7 歳;平均 SARA スコア 11.3) (図 8)。最多の副作用は嘔気で 7 例に認められ、5 例が 3 週までに脱落した。重篤な副作用はみられなかった。クロスオーバー分析では持ち越し効果は認めなかった。薬剤効果の解析では、SARA 合計スコアの変化に両群間で差は認めなかったが、唯一、SARA 歩行のサブ項目において高用量群が低用量群に比べスコアが有意に改善した。

D. 結論

[1] iPatax および Kinect3 次元歩行解析は連続変数による定量評価であり、従来のカテゴリー変数による評価法に比べ鋭敏性に優れている。従来の評価法 SARA との相関も高い。また、操作も簡便であり、高価で特殊な機器を用いた検査法に比べ汎用性が高い。さらに、iPatax では、小脳機能として重要な随意運動における運動学習の要素を評価できる可能性があると考えられた。

[2] SCD に対する varenicline の治療効果の検討: varenicline 2mg/日はSCD日本人例においても、既報と同様、体幹失調を改善する可能性がある。

E. 今後の課題

[1] 小脳性運動失調の定量評価法の開発: 今後、実用化に向け、データの自動解析システムの構築を行う。

[2] SCD に対する varenicline の治療効果の検討: 本薬剤の治療効果を示すためには、今後、プラセボ対照比較試験で、より長期的かつ規模の大きい二重盲検試験を行う必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表(2014/4/1~2017/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Ozawa T, Tokunaga J, Arakawa M, Ishikawa A, Takeuchi R, Yokoseki A, Sone H, Nishizawa M. The circulating level of leptin and blood pressure in patients with multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2014;347:349-351.
- 2) Tada M, Nishizawa M, Onodera O. IP3 Receptors in Neurodegenerative Disorders: Spinocerebellar Ataxias and Huntington's and Alzheimer's Diseases. Norbert Weiss, ed. in *Pathologies of Calcium Channels.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany. 2014;579-600.
- 3) 他田正義, 西澤正豊. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】変性疾患 脊髄小脳変性症 劣性遺伝性脊髄小脳変性症 セナタキシン欠損症. *日本臨床 別冊神経症候群 II.* 2014:389-393.
- 4) Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Redefining cerebellar ataxia in degenerative ataxias: lessons from recent research on cerebellar systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(8):922-928.
- 5) Ozawa T, Sone H, Nishizawa M. Reply to: Relationship between leptin and blood pressure in patients with multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2015;348:285.
- 6) Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Redefining cerebellar ataxia in degenerative ataxias: lessons from recent research on cerebellar systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(8):922-928.
- 7) Ling H, Asi YT, Petrovic IN, Ahmed Z, Prashanth LK, Hazrati LN, Nishizawa M, Ozawa T, Lang A, Lees AJ, Revesz T, Holton JL. Minimal change multiple system atrophy: an aggressive variant? *Mov Disord* 2015;30(7):960-967.
- 8) Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2(4):417-426.
- 9) 西澤 正豊. 【小脳の最新知見-基礎研究と臨床の最前線】小脳の病態 小脳疾患の診療の最前線 小脳障害の症候. *医学のあゆみ* 2015;255(10):969-973.
- 10) 他田正義, 小野寺理. 【小脳の最新知見-基礎研究と臨床の最前線】小脳の病態 小脳疾患の診療の最前線 劣性遺伝性脊髄小脳変性症. *医学のあゆみ* 2015;255(10):1040-1046.
- 11) Ozawa T, Sekiya K, Aizawa N, Terajima K, Nishizawa M. Laryngeal stridor in

multiple system atrophy:
Clinicopathological features and causal
hypotheses. J Neurol Sci
2016;361:243-249.

- 12) 高橋茉那, 他田正義, 下畑享良, 西澤正豊. 高齢者における小脳失調症に対する診断アプローチ. Geriatr Med. 2016;54(3):217-223.
- 13) 他田正義, 西澤正豊, 小野寺理. 小脳症状をどう捉えるか 小脳機能に基づく小脳症状の再構築. MDSJ Letters. 2016;9(1):4-5.
- 14) Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Roles of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in spinocerebellar ataxias. Neurochem Int. 2016;94:1-8.
- 15) 西澤正豊. 【小脳症候・運動失調】小脳機能障害 概論. 神経内科. 2016;85(1):1-5.
- 16) 下畑享良, 西澤正豊. 【神経疾患と睡眠】パーキンソン病と睡眠 多系統萎縮症と睡眠障害. 睡眠医療 2016;10(2):187-191.
- 17) 下畑享良, 相澤直孝, 西澤正豊. 【神経疾患と睡眠】多系統萎縮症と睡眠障害, 突然死. ねむりとマネージメント. 2016;3(1):5-9.

学会発表

- 1) 下畑享良, 谷口裕重, 中山秀章, 堀一浩, 井上誠, 西澤正豊. 多系統萎縮症における食道残留とその臨床的意義. パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 京都, 2014年10月3日.
- 2) 小澤 鉄太郎(新潟大学脳研究所 神経内科), 徳永 純, 石川 厚, 荒川 武蔵, 竹内 亮子, 横関 明男, 西澤 正豊. 多系統萎縮症とパーキンソン病における脂肪組織内分泌と起立性低血圧との関連の検討. 日本自律神経学会総会. 埼玉, 2014年10月31日.

- 3) 他田正義, 付永娟, 会田泉, 他田真理, 武田茂樹, 豊島靖子, 中島孝, 内藤明彦, 高橋均, 小野寺理, 西澤正豊. SCARB2 変異を認めた進行性ミオクローヌステんかん 2 剖検例の臨床病理・生化学的解析. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡, 2014年5月23日.
- 4) 徳永純, 他田正義, 永井貴大, 小野寺理, 西澤正豊. iPatax: 小脳性運動失調の新たな定量評価法. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡, 2014年5月21日.
- 5) Tada M, Tokunaga J, Nagai T, Nishizawa M, Onodera O. iPatax: A new method for quantitative assessment for motor coordination of ataxia. AAN Annual Meeting 2014. Philadelphia, PA, 2014/05/01.
- 6) 下畑享良, 谷口裕重, 中山秀章, 堀一浩, 井上誠, 西澤正豊. 多系統萎縮症における食物の食道残留が睡眠呼吸障害の治療に及ぼす影響. 日本睡眠学会第 40 回定期学術集会. 宇都宮, 2015年7月2日.
- 7) 下畑享良, 西澤正豊. 多系統萎縮症の告知, 治療の自己決定をめぐる臨床倫理的問題. パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 東京, 2015年10月16日.
- 8) 他田正義, 小野寺理, 西澤正豊. 小脳は何をしているのか? 基礎から病態まで 小脳症状をどう捉えるか 小脳機能に基づく小脳症状の再構築. 第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 東京, 2015年10月17日.
- 9) 他田正義, 徳永純, 小野寺理, 西澤正豊. Kinect を用いた 3 次元歩行解析システムによる小脳性歩行障害の解析. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015年5月22日.
- 10) 下畑享良, 西澤正豊. 多系統萎縮症における認知機能障害が睡眠呼吸障害の治

療に及ぼす影響. 日本睡眠学会第 41 回
定期学術集会. 新宿, 2016 年 7 月 8 日.

11) 他田正義, 徳永純, 徳武孝允, 石原智
彦, 野崎洋明, 関根有美, 堅田慎一, 横
関明男, 小野寺理, 西澤正豊. 脊髄小脳
変性症に対するバレニクリン酒石酸塩の
治療効果の検討. 第 57 回日本神経学会
学術大会. 神戸, 2016 年 5 月 20 日.

12) 他田正義, 徳永純, 徳武孝允, 石原智
彦, 小野寺理, 西澤正豊. 脊髄小脳変性
症に対するバレニクリン酒石酸塩の治療
効果の検討. 第 34 回日本神経治療学会
総会. 米子, 2016 年 11 月 4 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

図1 iPatax 検査の概要



図2 Kinect 歩行解析システムの概要

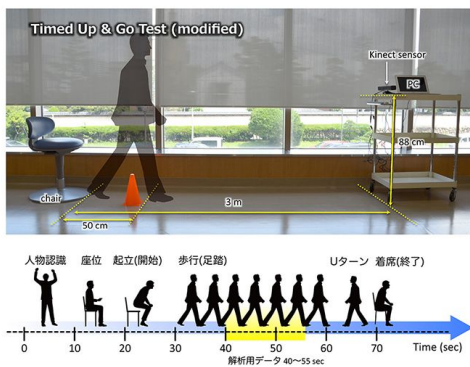


図3 iPatax : 等速直線反復運動における速度の変動係数とSARAとの相関

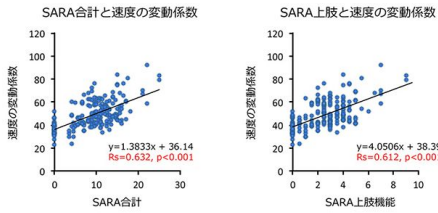


図4 iPatax : 運動学習効果

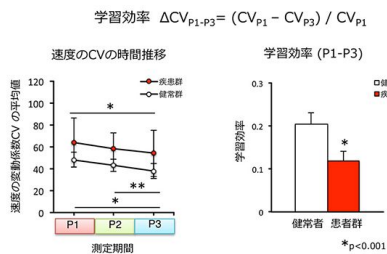


図5 頸点X座標の周波数解析

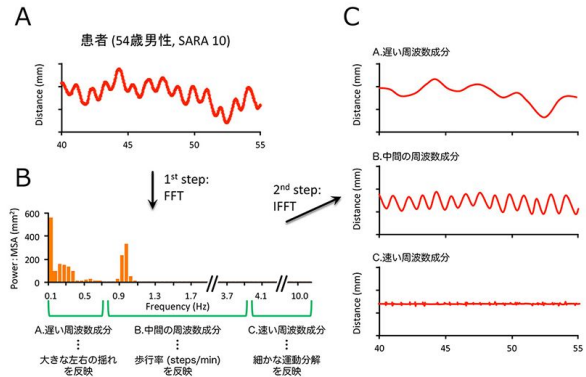


図6 頸点X座標の振幅と歩行周期の変動

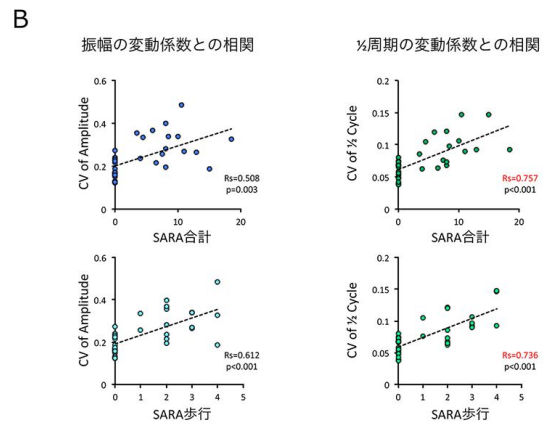
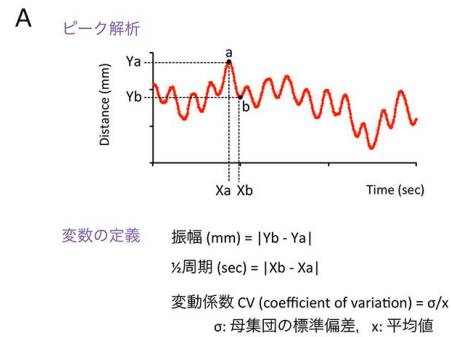


表1 適応基準と除外基準

適応基準

- 1) 遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA3, SCA6, SCA1, SCA2, 皮質小脳萎縮症) の成人例
- 2) 6ヶ月以内の血算・生化学・心電図で異常がないこと.
- 3) 試験開始前30日以内および試験中の全ての薬剤量の変更がないこと.
- 4) 補助具ありなしに関わらず10 m以上の歩行が可能であること.
- 5) SARA 総点が15点またはそれ以下
- 6) SARAの歩行部門が4点またはそれ以下

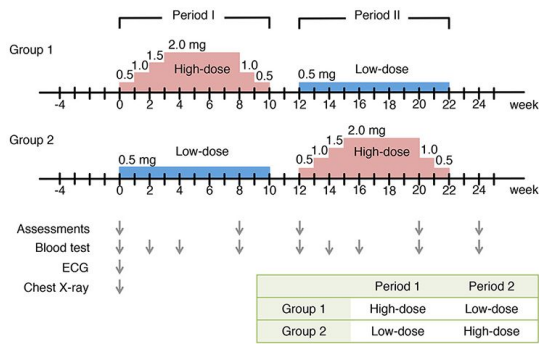
除外基準

- 1) 不安定な疾患, 歩行やバランスに影響しうる医学的状態 (脳卒中, 関節炎, 他) であること
- 2) 妊娠または授乳中であること
- 3) 開始前12ヶ月以内に喫煙の生活歴
- 4) MAO阻害剤 (monoamine oxidase inhibitors), bupropion, または nicotine patches で治療中であること
- 5) 認知症 (MMSE \leq 24), 精神疾患 (精神病, 躁鬱病, 無治療のうつ病 [Beck Depression Inventory score \geq 21]), または自殺企図の既往
- 6) 30日以内の varenicline の服薬
- 7) SCD以外の原因による失調症 (アルコール性, 頭部外傷, 多発性硬化を含む)

表2 評価項目

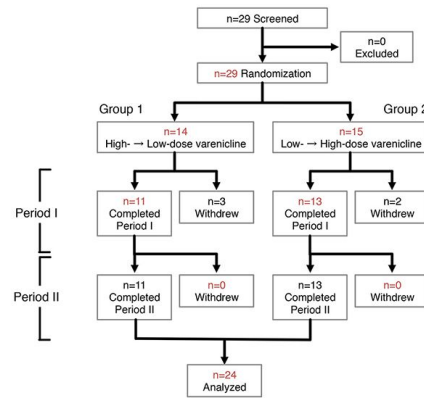
| 主要評価項目 | |
|---|------------------|
| 1) SARA | 総合評価スケール |
| 副次評価項目 | |
| 2) 視標追跡法による等速直線反復運動試験 | iPatax 上肢運動機能 |
| 3) 視標追跡法による等速曲線反復運動 | |
| 4) タッピングテスト | 起立・歩行動作 |
| 5) 重心動揺計 | |
| 6) Timed Up and Go Test (TUG) | |
| 7) Beck Depression Inventory (BDI) | 精神状態, QOL |
| 8) Beck Anxiety Inventory (BAI) | |
| 9) Clinical Global Impression (CGI) | |
| 10) Patient Global Impression of Change (PGIC) | |
| 11) Short-Form 36 (SF-36) | 認知機能 |
| 12) Mini-Mental State Examination (MMSE) | |
| 13) Frontal Assessment battery at bedside (FAB) | |

図7 投与方法と効果判定時期



● 投与8週後, 20週後をエンドポイントとし, 全ての項目を評価する.

図8 登録患者の流れ



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
運動失調症の医療基盤に関する調査研究班 平成 26～28 年度分担研究報告

脊髄小脳変性症・多系統萎縮症に対するリハビリテーションガイドライン作成に向けて

脊髄小脳変性症に対する反復集中リハビリテーションの転帰

多系統萎縮症に対する短期集中リハの転帰

分担研究者 宮井 一郎（社会医療法人大道会 森之宮病院 院長代理）
共同研究者 服部 憲明（社会医療法人大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部）
乙宗 宏範（社会医療法人大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部）
畠中めぐみ（社会医療法人大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部）
河野 悌司（社会医療法人大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部）
矢倉 一（社会医療法人大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部）
藤本 宏明（大阪大学神経内科）

研究要旨

脊髄小脳変性症では 4 週間の短期集中リハにより、運動失調、歩行、ADL が改善することが示唆されている。平成 26 年度は脊髄小脳変性症(SCD)・多系統萎縮症(MSA)に対するリハビリテーションのガイドラインを策定するにあたり、問題点を抽出した。その結果、短期集中リハ後の長期の機能維持に貢献するリハ研究や MSA に対するリハ研究が必要であることが明らかになった。平成 27 年度は短期集中リハの反復が SCD 患者の機能維持に与える影響を検討した。その結果、1~2 年毎の集中リハの反復は、運動失調の進行の遅延と ADL の維持に寄与する可能性が示唆された。平成 28 年度は MSA における短期集中リハの効果を検証した。その結果、SCD に匹敵する短期集中リハの即時効果が認められ、特に ADL の改善が明らかであった。MSA に対する介入の長期効果や利得を維持するための方法論については、今後の課題である。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)では 4 週間の短期集中リハビリテーション(リハ)により、運動失調、歩行、ADL が改善することが示唆されている (Ilg et al. Neurology 2009, Miyai et al. Neurorehab Neural Rep 2012)。SCD や多系統萎縮症(MSA)に対する治療、とくにリハビリテーションガイドライン策定にあたり、3 年間で情報を整理し、検証が必要な事項に対するコホート研究を行うこととした。

B. 研究方法

平成 26 年度は SCD に対するリハ研究の既報告に基づき、WHO global disability action plan 2014–2021 (ヘルスサービスやプログラムへのアクセス向上、リハ・アシスト技術・介護支援サービス・地域リハの強化、国際比較可能な関連データの収集と関連研究の支援)も踏まえて、リハ介入に関するエビデンスと今後蓄積が必要なデータ

を整理した。平成 27 年度は短期集中リハの反復が SCD 患者の機能維持に与える影響を検討した。平成 28 年度は MSA に対して短期集中リハが脊髄小脳変性症と同等の機能改善をもたらすかを、即時効果を中心に検討した。転帰指標として、SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)、Functional Independence Measure 運動スコア(FIM-M、13 項目、1 項目は全介助 1~自立 7 点、総点数 13 点~91 点)および歩行速度(m/s)を用いた。

(倫理面への配慮)

コホートに関しては、倫理委員会から承認を得て、通常の医療保険で行われたリハ診療からのデータをすべて匿名化して抽出し、分析・公表することに関して同意を得ている。

C. 研究結果

平成 26 年度は SCD・MSA に対するリハに関する診療ガイドラインの策定において、海外の研究者と情報を共有し、短期集中リハの有効性やバランス改善を主体とした自宅

練習の有効性を示唆するコンセンサス論文を執筆した(Cerebellum. 2014;13:248-68)。しかし、国際的にもリハ介入の長期予後やMSAに対するリハ研究がほとんどないことが判明した。

平成 27 年度は約 4 年間に 1~2 年の間隔で 2~4 回の集中リハを受けた SCD 患者 12 名の転帰を解析した。SARA、歩行速度に対する効果は少し低下する傾向があるが、統計的には同等であり、FIM-M は病状の進行とともに改善が有意に大きくなった($p < 0.01$)。ベースラインから最終リハ後までの SARA 変化は +0.51 ポイント/年であり、自然史(SCA6: +1.33, Yasui, SCA1: +2.11, SCA2: +1.49, SCA3: 1.56、SCA6: 0.80、Jacobi, Neurology 2011, Lancet Neurol 2015)より進行度が小さかった。

平成 28 年度は MSA15 例に対して約 4 週間の短期集中リハを実施したところ、SCD に匹敵する短期集中リハの即時効果が認められ、特に ADL の改善が明らかであった。MSA-C の転帰が MSA-P より良好な傾向にあった。

D. 考察

SCD に対する集中リハの効果は小脳性運動失調や歩行に対しては経時的には小さくなる傾向にあるが、ADL に対してはむしろ大きくなる。病期の進行にしたがってリハのターゲットは impairment から disability に変遷していくと考えられた。さらに反復集中リハは自然経過と比較して、病状の進行に伴う機能低下を、少なくとも 3 年は軽減されることが示唆された。

MSA に対して、集中リハを行うことにより、短期的には SCD に匹敵する効果が得られる可能性が示唆された。MSA に対する介入の長期効果や利得を維持するための方法論については、今後の課題である。

E. 結論

SCD に対する短期集中リハの効果は国際的にもコンセンサスが得られつつあり、長期的には、1~2 年の間隔で反復することにより、進行度を緩やかにする可能性が示唆された。MSA に対して、集中リハを行うことにより、短期的には SCD に匹敵する効果が得られる可能性が示唆されたが、長期的なメリットはまだ明確ではない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Kawano T, Hattori N, Uno Y, Kitajo K, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Miyai I. Large-scale phase synchrony reflects clinical status after stroke: An EEG study. Neurorehabil Neural Repair, in press.
2. Mihara M, Miyai I. Review of functional near-infrared spectroscopy in neurorehabilitation. Neurophotonics. 2016;3:031414,1-8
3. Kitajo K, Uno Y, Hattori N, Kawano T, Okazaki Y, Hatakenaka M, Miyai I. The Repertoire of Brain Synchronized States Accounts for Stroke Recovery. Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation II. 2016;913-917
4. Kokubo K, Suzuki K, Hattori N, Miyai I, Mori E. Executive dysfunction in patients with putaminal hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015;24(9):1978-85.
5. Dorsch AK, Thomas S, Xu X, Kaiser W, Dobkin BH, on behalf of the Si, and on behalf of the SIRRACT investigators (Miyai I, Kawano T). SIRRACT: An International Randomized Clinical Trial of Activity Feedback During Inpatient Stroke Rehabilitation Enabled by Wireless Sensing. Neurorehabil Neural Rep. 2015;29(5):407-15.
6. Miyai I. Physical therapy and rehabilitation in patients with degenerative cerebellar diseases: current evidence and future direction. In: Wada K ed. Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases. Springer, 2015:217-235.
7. Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burciu RG, Celnik P, Claaßen J, Feil K, Kalla R, Miyai I, Nachbauer W, Schöls L, Strupp M, Synofzik M, Teufel J, Timmann D. Consensus Paper: Management of Degenerative Cerebellar Disorders. Cerebellum. 2014;13(2):248-68.
8. Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Kawano T, Yagura H, Miyai I, Mochizuki H. Cortical changes underlying balance recovery in patients with hemiplegic stroke. NeuroImage, 2014;85 (Pt 1)547-54
9. Okamoto T, Ando S, Sonoda S, Miyai I, Ishikawa M. Kaifukuki Rehabilitation Ward" in Japan. Japanese Journal of Rehabilitation Medicine. 2014;51(10):629-633
10. 三原雅史,宮井一郎. パーキンソン症候群のリハビリテーション. Monthly Book Medical

Rehabilitation. 2016;196:39-43

11. 藤本宏明,三原雅史,宮井一郎.NIRSによるニューロフィードバック.リハビリナース. 2016;9:68-71.
12. 宮井一郎.歩行再建への挑戦 脳からみた歩行再建.リハビリテーション医学. 2016;53:54-59.
13. 宮井一郎. 回リ八病棟協会 2015 年度実態調査の結果とその活用. 回復期リハビリテーション. 2016;15(2):6-20.
14. 宮井一郎. 小脳性運動失調症のリハビリテーション. 小脳の最新知見.基礎研究と臨床の最前線.医学のあゆみ 別冊 2016:144-149
15. 宮井一郎. 平成 28 年度診療報酬改定. 病院種別影響-回復期リハビリテーション病棟協会. 病院 2016;75:986-990
16. 宮井一郎. 細胞治療の有効性評価とニューロリハ. 医学のあゆみ 2017;260:73-78
17. 宮井一郎.脳卒中リハビリテーションの新潮流. 脳 21.2015;18(3):192-197
18. 三原雅史,宮井一郎. Functional NIRS. Clinical Neurosci 2015;33(7):797-800
19. 宮井一郎. 小脳性運動失調症のリハビリテーション. 医学のあゆみ 2015;255(10):1068-1073
20. 宮井一郎.神経難病のリハビリテーション 脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーション. In: 西澤編. すべてがわかる神経難病医療. 中山書店 2015:196-201.
21. 宮井一郎. Use-dependent plasticity. In: 里宇編. 神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動. 医歯薬出版, 2015:26-29.
22. 宮井一郎. ニューロモデュレーション.各種治療の使い分けと適応判断. In: 里宇編. 神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動. 医歯薬出版, 2015:34-37.
23. 宮井一郎. 意欲・モチベーションとリハビリテーション. In: 里宇編. 神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動. 医歯薬出版, 2015:235-237.
24. 宮井一郎. 脳卒中とは. 作業療法ジャーナル. 2014;48(7):536-543
25. 宮井一郎. 脊髄小脳変性症の歩行障害の特徴とリハビリテーションアプローチの可能性. Monthly Book Medical Rehabilitation. 2014;171:33-38
26. 宮井一郎. 小脳性運動失調に対するリハビリテーションの戦略. Journal of Clinical Rehabilitation. 2014;23(6):523-530

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

皮質性小脳萎縮症の診断基準案の策定および臨床的検討と失調性歩行の定量的評価法の開発

研究分担者：氏名 吉田邦広¹⁾

所属 1) 信州大学医学部神経難病学講座 神経遺伝学部門

研究協力者：氏名 松嶋 聡²⁾、中村勝哉²⁾、桑原 聡³⁾

所属 2) 信州大学医学部附属病院 脳神経内科，リウマチ・膠原病内科、3) 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

研究要旨 海外から報告された孤発性失調症（多系統萎縮症を除く）の臨床研究における inclusion criteria を参考にして、本邦の実情を踏まえた idiopathic cerebellar ataxia (IDCA)（皮質性小脳萎縮症を含む）の診断基準案を策定した。2 大学病院（信州大学、千葉大学）での検討では、本診断基準案の必須 3 項目を満たす 338 例中、多系統萎縮症が 211 例（62.4%）と過半数を占め、遺伝性失調症は 20 例（5.9%）であった。結果的に IDCA は 59 例（17.5%）（probable 16 例、possible 43 例）抽出され、その発症年齢は 56.2 ± 10.9 歳、診断時年齢は 63.8 ± 11.3 歳、罹病期間は 7.7 ± 6.6 年であった。この中で純粹小脳型と思われるのは 6 名（10.2%、孤発性失調症全体では 1.8%）であった。小脳外徴候としては、深部腱反射の異常、Babinski 徴候陽性、認知症、感覚障害（振動覚低下）、不随意運動などが見られた。3 軸加速度計を用いた失調性歩行の定量的な評価法に関しては、歩行速度、ケーデンス、ステップ長、規則性（前後・上下軸）、対称性（前後・上下軸）、動揺性（左右・前後・上下軸）の 10 項目のデータを取得、解析した。主成分分析により、これら 10 項目を縮約した、より簡便、かつ総合的な新指標を模索した。患者群では、2 つの独立した主成分に分解されたが、第 2 主成分分析得点値は患者群において SARA（歩行）スコアや罹病期間と有意に相関した。また、この得点値は健常対照群や SCA6、SCA31 患者群では 6 ヶ月間に有意な変化を示さなかったが、MSA-C 患者群では 6 ヶ月間の経時的な悪化を検出した。加速度データを基盤にした主成分得点値は失調性歩行を総合的に評価する新たなバイオマーカーになる可能性がある。

A. 研究目的

我が国では孤発性失調症はオリブ橋小脳萎縮症（olivopontocerebellar atrophy, OPCA、あるいは多系統萎縮症、MSA-C）と皮質性小脳萎縮症（cortical cerebellar atrophy, CCA）に大別される。前者が神経病理学的にも脳画像的にも明確

な特徴を有し、国際的にも診断基準が提唱されているのに対して、後者は明確な診断基準がなく、名称や疾患概念の捉え方が必ずしも研究者間で統一されているとは言い難い。現状の指定難病制度で集積された CCA は一定の割合で初期の OPCA や遺伝性失調症、続発性失調症を含

む多様な患者群であることが推察される。そこで本研究では CCA の診断基準案を策定し、CCA の疾患概念の捉え方、CCA に対する診断的アプローチの方法を標準化することを目的とした。

また、小脳失調症患者に対する、より客観的な臨床評価法を確立することを目的として、3 軸加速度計の臨床応用に取り組んだ。究極的には今後、創出が期待される新薬などの臨床治験における評価に資するものを目指した。

B. 研究方法

CCA の診断基準策定に関して： 海外の sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology (SAOA)、あるいは idiopathic cerebellar ataxia (IDCA) の臨床研究に用いられた inclusion criteria を参考にして、かつ我が国の実情を踏まえて原案を作成し、班会議、「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の診療ガイドライン」作成委員会などで議論を重ねて、改訂を加えた。最終年度に診断基準案を確定し、それに基づいて過去の孤発性失調症の患者を検証した。

3 軸加速度計による臨床評価法の確立に関して： キッセイコムテック社の熟大メイトを患者（および健常対照者）の腰部に固定し、立位時（開眼・開脚、開眼・閉脚、閉眼・開脚、閉眼・閉脚の 4 立位）、歩行時の加速度データを取得した。3 年間で健常対照者 57 名、脊髄小脳失調症・MSA-C 患者 64 名のデータを取得し、平面上での動揺の大きさ（立位）、歩行速度、ケードンス（1 分間の歩数）、ステップ長、規則性（前後・上下軸）、対称性（前後・上下軸）、動揺性（左右・前後・上下軸）（歩行）などの各評価項目を比較検討した。歩行に関しては、集積したデータに対して統計処理ソフトウェア（IBM SPSS ver.22）を用いて主成分分析を行い、より簡便、かつ総合的な歩行指標を模索した。さらに健常対照群 18 名と患者群 15 名（MSA-C 5 名、SCA6、SCA31 合わせて 10 名）に対しては約 6 ヶ月の間隔で同様の測定を行い、経時変化を観

察した。

(倫理面への配慮)

本研究に際して、「3 軸加速度計を用いた運動失調症の定量的評価」（承認番号 2667、2014 年 3 月 4 日）として信州大学医倫理委員会、および「孤発性小脳皮質性萎縮症（cortical cerebellar atrophy ; CCA）の遺伝子解析」（承認番号 467、2014 年 5 月 13 日）として信州大学遺伝子解析倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

必須項目 3 項目、除外項目 3 項目から成る、CCA を含む IDCA の診断基準案を策定した（別紙、特筆業績参照）。必須項目は、1. 孤発性、2. 成年期（30 歳以上）に緩徐発症、かつ緩徐進行性の小脳性運動失調、3. 頭部 CT・MRI における両側性の小脳萎縮とした。ここでは、孤発性と判断するための基準も付記した。除外項目では、頻度の高い順に 1. MSA、2. 遺伝性失調症、3. その他の続発性失調症として、鑑別診断の優先順位を明確にした。除外項目 2. 遺伝性失調症の項目では、本邦に多い SCA6 や SCA31 など 8 疾患が遺伝子検査で除外される、ことを明記したが、孤発性失調症では必ずしも遺伝子検査が容易ではない。このため必須項目 3 つと除外項目 3 つを満たす患者を probable IDCA (CCA)、他の項目は満たすものの遺伝子検査が施行されていない患者を possible IDCA (CCA) と定義した。さらに初期の MSA を除外するために、発症から 5 年以内では遺伝子検査で上記の遺伝性失調症が否定されていたとしても possible IDCA (CCA) に含めることを付記した。

診断基準案に基づいて、2 大学病院（信州、千葉）にて孤発性失調症の実態調査を行った。本診断基準案の必須 3 項目を満たす患者 338 名中、多系統萎縮症が 211 名（62.4%）と過半数を占め、遺伝性失調症は 20 名（5.9%）であった。遺伝性失調症の内訳は SCA31: 9 名、SCA6:

8名、MJD/SCA3: 3名であった。結果的に IDCA は 59 例 (probable 16 例、possible 43 例) 抽出され、その発症年齢は 56.2 ± 10.9 歳、診断時年齢は 63.8 ± 11.3 歳、罹病期間は 7.7 ± 6.6 年であった。この中で純粋小脳型と思われるのは 6 名 (10.2%、孤発性失調症全体では 1.8%) であった。小脳外徴候として多かったのは、深部腱反射異常、Babinski 徴候陽性、認知症、不随意運動、振動覚低下などの順であった。

神経病理学的には自験例がなく、文献的な検討にとどまった。少なくとも本邦から CCA、あるいは LCCA (late cortical cerebellar atrophy) として報告された症例を 9 例見出したが、全例で小脳変性が見られ、6 例では下オリーブ核の変性を伴った (cerebello-olivary degeneration)。Marie らの原著では CCA の小脳変性は小脳半球より小脳虫部に強い、とされるが、これに合致するのは 3 例のみで他は半球と虫部が同等、あるいはむしろ半球に強い症例であった。臨床的には、発症年齢は 14~76 歳に分布し、認知症、錐体路徴候、不随意運動など様々な小脳外徴候が記載されていた。

3 軸加速度計を用いた臨床評価では、3 年間で健常群 57 名、患者群 64 名の加速度データを集積した。加速度データから算出された平面上での動揺の大きさは、いずれの立位保持 (開眼・開脚、開眼・閉脚、閉眼・開脚、閉眼・閉脚) においても患者群と健常群では有意な差異が見られた。失調性歩行に関しても、計測した歩行速度、ケーデンス、ステップ長、規則性、対称性、動揺性はいずれも患者群で有意な変化が見られた。ただし、これら 10 項目に及ぶ歩行パラメーターを個別に見ることは実用的ではないため、これらのデータを縮約したより簡便な新指標の創出を目指して、主成分分析を行った。その結果、健常群では既報に準じて 4 つの主成分に分離されたが、患者群では 2 つの主成分が抽出された。特に第 2 主成分得点値は患者群において臨床評価で汎用される SARA (歩行) 値や

罹病期間と有意に相関した。また、健常群や SCA6、SCA31 患者群では 6 ヶ月間の経時的変化は見られなかったが、MSA 患者群では 6 ヶ月間の経時的な悪化を捉えた。

D. 考察

(CCA の診断基準策定・改訂に関して) 本邦で好んで使用される CCA、あるいは LCCA は、比較的高齢発症の純粋小脳型失調症というイメージが定着している。しかしながら Marie らの原著に従って病理学的に小脳 - 下オリーブ核系に限局した変性が確認された症例でも、臨床的には発症年齢がかなり幅広く、認知症、錐体路徴候、不随意運動など様々な小脳外徴候が記載されている。CCA はたとえ病理学的検索がなされたとしても依然として原因、病態が多様な疾患群であると思われる。この点を考慮して、本診断基準案では CCA を含む idiopathic cerebellar ataxia (IDCA) という名称を提示した。

(小脳失調症の臨床評価に関して) 今回、得られた主成分分析の結果は、より客観的、かつ合理的な失調性歩行の定量的評価のための基礎的なデータとなり得る。各被験者における主成分得点値は、計測により算出される歩行パラメーターと、今回得られた主成分負荷量の線形結合という平易な計算で算出できる。3 軸加速度計による計測は再現性と客観性に優れていることに加え、主成分得点値を用いた評価法は連続的に変化する数値による定量的な評価法となることが理論的に保証されている。本法は新たな失調性歩行の重症度評価法として現実的に応用可能と考えられる。

今後は臨床の現場で実際の 3 軸加速度計での加速度データ取得後に簡便に主成分得点値を入手し得るアプリケーションの開発を進める必要がある。これによりさらに多数例でのデータの検証が可能となり、より精度の高い評価法の確立が可能となると思われる。

E. 結論

CCA を含む IDCA 診断基準案を策定した。CCA は病理学的に小脳 - 下オリーブ核系に限局した変性を特徴とする孤発性の小脳失調症であるが、臨床的には種々の小脳外徴候を伴い得る疾患群であり、その診断には頻度的に多系統萎縮症、遺伝性失調症の鑑別が重要である。

失調性歩行の客観的、定量的評価に関しては、3 軸加速度計による加速度データが有用であると考えられた。特に 3 軸加速度計から得られる歩行パラメーターを縮約した主成分得点値は失調性歩行を総合的に評価する新たなバイオマーカーになる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2017/3/31 発表)

1. 論文発表

著者名 題名 誌名 発行年 : 巻数 ; 頁-頁

1. Matsushima A, Yoshida T, Yoshida K, Ohara S, Toyoshima Y, Kakita A, Ikeda S. Superficial siderosis associated with aceruloplasminemia. Case report. *J Neurol Sci* 339(1-2): 231-234, 2014.
2. Yoshida K, Asakawa M, Suzuki-Kouyama E, Tabata K, Shintaku M, Ikeda S, Oyanagi K. Distinctive features of degenerating Purkinje cells in spinocerebellar ataxia type 31. *Neuropathology* 34: 261-267, 2014.
3. Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 9(1): 118, 2014.
4. Yoshida K, Miyatake S, Kinoshita T, Doi H, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. 'Cortical cerebellar atrophy' dwindles away in the era of next-generation sequencing. *J Hum Genet* 59: 589-590, 2014.
5. Doi H, Ushiyama M, Baba T, Tani K, Shiina M, Ogata K, Miyatake S, Yuzawa FY, Tsuji S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ikeda S, Tanaka F, Matsumoto N, Yoshida K. Late-onset spastic ataxia phenotype in a patient with a homozygous *DDHD2* mutation. *Sci Rep* 4: 7132, 2014.
6. Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki M, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Takiyama Y. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel *lysosomal trafficking regulator* gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85(9): 1024-1028, 2014.
7. Yahikozawa H, Yoshida K, Shunichi S, Hanyu N, Doi H, Miyatake S, Matsumoto N. Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (SPG7). *Hum Genome Variat* 2: 15012, 2015. (doi:10.1038/hgv.2015.12)
8. Yabe I, Matsushima M, Yoshida K, Ishikawa K, Shirai S, Takahashi I, Sasaki H. Rare frequency of downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 31. *J Neurol Sci* 350(1-2): 90-92, 2015.
9. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Matsuzawa S, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S. Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer. *Cerebellum Ataxias* 2: 9, 2015.
10. Yoshida K, Hayashi H, Wakusawa S, Shigemasa R, Koide R, Ishikawa T, Tatsumi Y, Kato K, Ohara S, Ikeda S. Coexistence of copper in the iron-rich particles of aceruloplasminemia brain. *Biol Trace Ele Res*

175(1): 79-86, 2017.

11. Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A, Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa M, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda S. Natural history of spinocerebellar ataxia Type 31: a 4-year prospective study. *Cerebellum* 2016 [Epub ahead of print]
12. 中村昭則, 吉田邦広. 神経難病に対する診断, 治療, および在宅療養支援. **総合リハビリテーション** 42(6): 497-505, 2014.
13. 吉田邦広, 佐藤俊一. 小脳の感染症(小脳の最新知見 基礎研究と臨床の最前線). **医学のあゆみ** 255(10): 1005-1010, 2015.
14. 吉田邦広. 鉄蓄積と神経疾患 (特集: 微量元素の生体機能と疾患). **日本臨床** 74(7): 1161-1167, 2016.
15. 吉田邦広. CCA と CCA 型の遺伝性病型 (SCA6, SCA31) (特集: SCD・MSA 病型の新研究). **難病と在宅ケア** 22(4): 10-13, 2016.
16. 吉田邦広, 橋本 稔. ロボティックウェア curara®の実用化に向けた取り組み. **メディカル・サイエンス・ダイジェスト** 42(13): 647-651, 2016.

2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

1. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Matsuzawa S, Ikeda S. Measuring the severity of ataxia using a triaxial accelerometer. A new assessment method. 第 57 回日本神経学会学術大会. 神戸, 2016.5.20.
2. 重政遼太, 小出凌司, 湧澤伸哉, 加藤文字,

巽 康彰, 加藤宏一, 林 久男, 吉田邦広, 池田修一. 無セルロプラスミン血症の脳内高電子密度封入体の形態観察第 40 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会. 名古屋, 2016.9.11.

3. 大原慎司, 宮平鷹揚, 武井洋一, 小口賢哉, 中村昭則, 唐木千恵, 吉田邦広, 山田光則. 失調症状で発症し, 安静時振戦, ジストニア, 認知障害を呈し, 剖検で大脳と脳幹にリン酸化 TDP43 陽性構造の広汎な出現を認めた経過 20 年の SCA2 の一例. 第 42 回上信越神経病理懇話会. 新潟, 2016.10.29 .
4. 松嶋 聡, 吉田邦広, 源野広和, 江澤直樹, 池田修一. 3 軸加速度計を用いた失調性歩行の定量的な解析と評価法への応用. 第 34 回日本神経治療学会総会. 米子, 2016. 11. 4.
5. 水上憲明, 竹内志津江, 鉄矢美紀雄, 塚原 淳, 橋本 稔, 吉田邦広, 松嶋 聡, 丸山陽一, 田幸健司. 片麻痺患者のリハビリ訓練におけるロボティックウェア curara®の同調制御法の効果. 第 6 回日本ロボットリハビリテーション・ケア研究会 in HYOGO. 神戸, 2016.11.12-13.

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

シヌクレイノパチー患者における細胞内分解システムの異常

研究分担者：若林孝一（弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座）

研究協力者：三木康生、丹治邦和、森文秋（弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座）、早狩亮、松宮朋穂（弘前大学大学院医学研究科脳血管病態学講座）、今智矢、富山誠彦（青森県立中央病院神経内科）柿田明美（新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター）、高橋均（新潟大学脳研究所病理学分野）

研究要旨

シヌクレイノパチー（パーキンソン病（PD）、レビー小体型認知症（DLB）、多系統萎縮症（MSA））脳における異常 α シヌクレイン（ α S）の蓄積は脳脊髄液中の α S 濃度の変動要因の一つと考えられるが、脳室系に着目した研究は認められない。そこで、レビー小体病（PD および DLB）と MSA 剖検脳を用いた病理組織学的検討を行った。55 例（MSA15 例、レビー小体病 20 例、正常対照 20 例）を検索したところ、MSA 6 例（40%）の脳幹・脊髄腹側の軟膜下ならびに側脳室周囲アストロサイトにリン酸化 α S（p- α S）の蓄積を認めた。また、p- α S 陽性アストロサイトは、罹病期間が長い症例でより高頻度に認められた。これより、MSA の脳脊髄液中における α S 濃度の変動要因として、軟膜下および脳室周囲アストロサイトへの p- α S の蓄積が考えられる。

これまで我々は、シヌクレイノパチー剖検脳におけるオートファジーの異常について報告してきた。しかし、患者脳内におけるオートファジー活性を反映する因子は見出されていない。そこで、末梢血単核球におけるオートファジー上流分子（ULK1、Beclin1、AMBRA1、VPS34）について比較検討した。PD 30 例、MSA 2 例、正常対照 10 例から単核球を単離し、オートファジー上流分子の mRNA 量を定量 PCR 法で、タンパク質量をウエスタンブロット法にて測定した。PD の単核球では分子量約 70kDa の aggregated form α S が増加していた。さらに、ULK1、Beclin1、AMBRA1、VPS34 量も有意に増加。mRNA 量も PD で ULK1、Beclin1、AMBRA1 が有意に増加。一方、Beclin1 は PD の重症度と正の相関を示し、認知機能とは負の相関を示した。以上から、PD 患者の末梢血単核球におけるオートファジー上流分子はサロゲイトマーカーとして利用できる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

オートファジーは細胞内分解経路の一つで

あり、オートファゴソームを形成する過程(オートファジーの上流)とオートファゴソーム内の物質が分解される過程(オートファジーの下流)に大別される。ULK1、Beclin1、AMBRA1、VPS34はオートファゴソームの形成を開始する主要タンパク質である。我々は、シヌクレイノパチー(パーキンソン病(PD)、レビー小体型認知症(DLB)、多系統萎縮症(MSA))剖検脳において、異常 α シヌクレイン(α S)が神経細胞やグリア細胞に蓄積し、オートファジーに異常を来していることを報告してきた[文献1-3]。この異常 α Sの蓄積は脳脊髄液中の α S濃度の変動要因の一つと考えられるが、脳室系に着目した研究は認められない。そこで、レビー小体病(PDおよびDLB)とMSA剖検脳を用いた病理組織学的検討を行った。

一方、患者脳内におけるオートファジー活性を反映する因子は見出されていない。最近、末梢血リンパ球の α Sが、同細胞のオートファジー活性に影響すること[文献4]、HIV陽性患者の末梢血単核球におけるオートファジーの基礎活性が神経細胞変性ならびに症状の進行に関連していることが報告された[文献5]。そこで、シヌクレイノパチー患者ならびに正常対照例の末梢血単核球におけるオートファジー活性を比較検討した。

B. 研究方法

剖検脳を用いた検討では、MSA15例、レビー小体病20例、正常対照20例を対象とした。各例の前頭葉、側頭葉、基底核、小脳、脳幹および脊髄の4 μ m厚パラフィン切片を用い、免疫組織化学的に検索した。さらに、10%ホルマリンで固定された脊髄から50 μ m厚のピラトーム切片を作成、リン酸化 α S (p- α S)抗体を用い免疫電顕法にて超微形態を観察した。

血液検体を用いた検討では、PD30例、MSA2例、正常対照10例を対象とした。各例の末

梢血から単核球をFicoll-Paque PLUSを用いて単離し、オートファジー上流分子のmRNA量を定量PCR法で、タンパク質量をウエスタンブロット法にて測定した。また、オートファジー上流分子のタンパク質量がPDの臨床症状と相関するか否かを統計学的に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究で使用した剖検組織は研究に用いることに関し文書により家族の同意が得られたものであり、倫理上問題はない。また、血液検体を用いた研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会にて承認されている。症例は番号化による匿名化を実施し、説明文書に示された項目以外のデータは収集せず、収集したデータの保管には十分に配慮した。検体は診療目的に採取された際の余剰血液を用いた。余剰血液が足りない場合は余分に5mL程度採血した。なお、本研究のためだけに、採血は行わなかった。また、本研究の血液採取量は通常健康診断で採血される量と同程度であり、特段の危険性はない。本研究への参加は、1)参加者の自由であり、参加者の意志が最も尊重されること、2)本研究への参加を辞退しても、参加者の今後の診療への影響はないこと、3)本研究の参加はいつでも取りやめることができ、その場合でも、参加者の今後の診療に影響することはないことを対象者に文書にて説明し、同意書を手交した。

C. 研究結果

MSA15例中6例(40%)の脳幹および脊髄腹側の軟膜下ならびに側脳室周囲にp- α Sの蓄積を認めた。同部位はp62やユビキチン、Gallyas-Braak染色に陰性であった。蛍光二重免疫染色では、アストロサイトのマーカーであるGFAPとp- α Sの共局在を認めたが、オリゴデンドロサイトのマーカーであるp25 α や軸索のマーカーであるリン酸化ニューロフィラメントは陰性であり、この構造物

はアストロサイトの突起に局在すると考えられた。免疫電顕では、軟膜下アストロサイトの突起において、顆粒状および小胞状構造物に免疫反応性を認めたが、異常な線維性構造物は認められなかった。p- α S 陽性アストロサイトは、罹病期間が長い症例でより高頻度に認められた。レビー小体病と正常対照には p- α S 陽性アストロサイトは認められなかった。

PD の末梢血単核球では分子量約 70kDa の aggregated form α S が増加していた。さらに、ULK1、Beclin1、AMBRA1、VPS34 のタンパク質量も有意に増加していた。PD では、ULK1、Beclin1、AMBRA1 の mRNA 量も有意に増加していた。一方、Beclin1 のタンパク質量は PD の Hoehn and Yahr 重症度ならびに UPDRS part III と正の相関を示し、Mini Mental State Examination とは負の相関を示した。なお、MSA に関しては患者数が統計解析に耐えうるほど十分に集まらず、今回の検討から除外した。

D. 考察

これまで MSA 7 例中 3 例で小脳 Bergmann glia に少数の α S 陽性構造物が報告されている[文献 6]。しかし、小脳以外の部位においてアストロサイトに p- α S の蓄積を認めた報告はない。今回認められた軟膜下および脳室周囲アストロサイトにおける p- α S の蓄積は、p62、ユビキチン、Gallyas-Braak 染色で陰性であり、線維性凝集を形成していないという点で、MSA における既知の封入体（グリア細胞および神経細胞）とは組織学的に異なっている。これらの所見から、アストロサイトにおける p- α S の異常蓄積の機序として、 α S の過剰発現、 α S の取り込み過多、 α S の排出過程の異常が考えられる。培養アストロサイトは α S を発現しうるが、今回認められた特徴的な分布は過剰発現だけでは説明で

きない。アストロサイトが封入体に由来する p- α S を取り込んだ可能性もあるが、グリア封入体（GCI）の分布は今回のアストロサイトの分布とは一致しない。我々は MSA の中枢神経系では、今回認められたルートを介して、異常あるいは過剰な α S が脳脊髄液中に排出される可能性を考えている。このルートの排出機能が低下することで、MSA では脳脊髄液中の α S 濃度が低下している可能性がある。

PD の末梢血単核球ではオートファジー上流分子が有意に増加しており、病態を反映している可能性がある。さらに、Beclin1 のタンパク質量は PD の重症度や認知機能と相関しており、PD のサロゲイトマーカーとして利用できる可能性が示唆された。

シヌクレイノパチーの剖検脳を用いた研究において、オートファジーに関連するタンパク質量は増加し、mRNA 量は減少していることから、オートファジーの機能低下が起こっていることを報告してきた[文献 7]。一方、本研究では PD 患者の末梢血単核球において、オートファジー上流分子のタンパク質量ならびに mRNA 量が増加していた。今後、PD 患者と正常対照例の末梢血単核球を培養し、オートファジーの機能がどのように変化しているか検討する必要がある。

E. 結論

MSA の長期経過例では軟膜下および脳室周囲アストロサイトに p- α S が蓄積する。MSA の脳脊髄液中における α S 濃度の変動要因の一つとして、軟膜下および脳室周囲のアストロサイトへの p- α S の蓄積が考えられる。さらに、PD 患者の末梢血単核球におけるオートファジー上流分子はサロゲイトマーカーとして利用できる可能性が示唆された。MSA については症例数を増やし検討中である。

[参考文献]

1. Tanji K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of autophagosomal proteins (LC3, GABARAP and GATE-16) in Lewy body disease. *Neurobiol Dis* 2011; 43: 690-697.
2. Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of upstream autophagy-related proteins (ULK1, ULK2, Beclin1, VPS34 and AMBRA1) in Lewy body disease. *Brain Pathol* 2016; 26: 359-370.
3. Miki Y, Tanji K, Mori F, Tatara Y, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Fimia GM, Wakabayashi K. AMBRA1, a novel α -synuclein-binding protein, is implicated in the pathogenesis of multiple system atrophy. *Brain Pathol* 2016 (in press).
4. Colasanti T, Vomero M, Alessandri C, Barbati C, Maselli A, Camperio C, Conti F, Tinari A, Carlo-Stella C, Tuosto L, Benincasa D, Valesini G, Malorni W, Pierdominici M, Ortona E. Role of alpha-synuclein in autophagy modulation of primary human T lymphocytes. *Cell Death Dis* 2014 29; 5: e1265.
5. Nardacci R, Amendola A, Ciccocanti F, Corazzari M, Esposito V, Vlassi C, Taibi C, Fimia GM, Del Nonno F, Ippolito G, D'Offizi G, Piacentini M. Autophagy plays an important role in the containment of HIV-1 in nonprogressor-infected patients. *Autophagy* 2014; 10: 1167-1178.
6. Piao YS, Mori F, Hayashi S, Tanji K, Yoshimoto M, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H. α -Synuclein pathology affecting Bergmann glia of the cerebellum in patients with alpha-synucleinopathies. *Acta Neuropathol* 2003; 105: 403-409.
7. Tanji K, Odagiri S, Maruyama A, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of autophagosomal proteins in the brain of multiple system atrophy. *Neurobiol Dis* 2013; 49: 190-198.

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (2016/4/1~2017/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Maruyama A, Nikaido Y, Mimura J, Mori F, Warabi E, Yanagawa T, Ueno S, Itoh K, Wakabayashi K. p62 deficiency enhances α -synuclein pathology in mice. *Brain Pathol* 2015; 25: 552-564.
2. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Isopentenyl diphosphate isomerase, a cholesterol synthesizing enzyme, is localized in Lewy bodies. *Neuropathology* 2015; 35: 432-440.
3. Kon T, Miki Y, Tanji K, Mori F, Tomiyama M, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Localization of nuclear receptor subfamily 4, group A,

- member 3 (NR4A3) in Lewy body disease and multiple system atrophy. *Neuropathology* 2015; 35: 503-509.
4. Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. Filamentous aggregations of phosphorylated α -synuclein in Schwann cells (Schwann cell cytoplasmic inclusions) in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol Comm* 2015; 3: 29.
 5. Tanji K, Miki Y, Maruyama A, Mimura J, Matsumiya T, Mori F, Imaizumi T, Itoh K, Wakabayashi K. Trehalose intake induces chaperone molecules along with autophagy in a mouse model of Lewy body disease. *Biochem Biophys Res Com* 2015; 465: 746-752.
 6. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. G protein-coupled receptor 26 immunoreactivity in intranuclear inclusions associated with polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases. *Neuropathology* 2016; 36: 50-55.
 7. Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. Accumulation of phosphorylated α -synuclein in subpial and periventricular astrocytes in multiple system atrophy of long duration. *Neuropathology* 2016; 36: 157-167.
 8. Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of upstream autophagy-related proteins (ULK1, ULK2, Beclin1, VPS34, and AMBRA1) in Lewy body disease. *Brain Pathol* 2016; 26: 359-370.
 9. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. α -Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease. *Neuropathology* 2016; 36: 262-269.
 10. Tanji K, Miki Y, Maruyama A, Mori F, Mimura J, Itoh K, Kamitani T, Wakabayashi K. The role of NUB1 in α -synuclein degradation in Lewy body disease model mice. *Biochem Biophys Res Com* 2016; 470: 635-642.
 11. Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Tanaka S, Utsumi J, Sasaki H. MicroRNA expression profiles of multiple system atrophy from formalin-fixed paraffin-embedded samples. *Neurosci Lett* 2016; 635: 117-122.
 12. Miki Y, Tanji K, Mori F, Tatara Y, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Fimia GM, Wakabayashi K. AMBRA1, a novel α -synuclein-binding protein, is implicated in the pathogenesis of multiple system atrophy. *Brain Pathol* (in press).

2. 学会発表

1. 若林孝一. MSA とオートファジー. 第 55 回日本神経学会総会. 福岡、2014 年 5 月 21 ~ 24 日

2. 森文秋、豊島靖子、丹治邦和、柿田明美、高橋均、若林孝一． 脊髄小脳失調症 2 型脳に認められた 2 種類の核内封入体． 第 55 回日本神経病理学会総会． 東京、2014 年 6 月 5～7 日
 3. 若林孝一、森文秋、柿田明美、高橋均、内海潤、佐々木秀直． ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いた神経変性疾患の microRNA 解析． 第 55 回日本神経病理学会総会． 東京、2014 年 6 月 5～7 日
 4. 今 智矢、三木康生、丹治邦和、森 文秋、富山誠彦、豊島靖子、柿田明美、高橋 均、内海 潤、佐々木秀直、若林孝一． Neuron derived orphan receptor-1 はシヌクレイノパチーの封入体に局在する． 第 56 回日本神経病理学会． 福岡、2015 年 6 月 3-5 日
 5. 三木康生、丹治邦和、森 文秋、内海 潤、佐々木秀直、柿田明美、高橋 均、若林孝一． 多系統萎縮症におけるオートファジー上流分子の異常． 第 57 回日本神経病理学会． 弘前、2016 年 6 月 1-3 日
 6. 森 文秋、三木康生、丹治邦和、豊島靖子、吉田眞理、佐々木秀直、柿田明美、高橋 均、若林孝一． ポリグルタミン病および核内封入体病におけるパラスペックル関連蛋白の免疫組織化学的検討． 第 57 回日本神経病理学会． 弘前、2016 年 6 月 1-3 日
 7. 中村桂子、森文秋、今智矢、丹治邦和、三木康生、富山誠彦、黒滝日出一、豊島靖子、柿田明美、高橋均、山田正仁、若林孝一． 多系統萎縮症の軟膜下および脳室周囲アストロサイトにおけるリン酸化 α シヌクレインの蓄積． 弘前、2016 年 6 月 1-3 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)**
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他

特定疾患治療研究事業により登録された運動失調症の症例解析について

研究分担者：金谷 泰宏 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部

研究協力者：佐藤 洋子 国立保健医療科学院 情報研究支援研究センター

研究要旨（特定疾患治療研究事業により登録された運動失調症の症例解析について）

本研究は、わが国における運動失調症の診断基準の向上に向けて現状の疾病登録の現状を全国規模で把握し、現行診断基準に沿って病型分類を行うことでその妥当性の検証を行うものである。また、重症度基準の妥当性を検証するため、経年的な身体機能の推移を把握した上で既存の重症度基準と比較することで現行の重症度認定指標の妥当性を検証する。これらの調査結果の診断基準、重症度認定項目への反映を目指す。本研究では、厚生労働省/特定疾患治療研究事業に登録された2004～2008年度に厚生労働省に登録された症例データを用いて、脊髄小脳変性症及び多系統萎縮症に対して年齢調整発症率（人口10万人対）を算出するとともに、脊髄小脳変性症における予後因子をICARSにより明らかにした。

A. 研究目的

本研究は、わが国における運動失調症の診断基準の向上に向けて現状の疾病登録の現状を全国規模で把握し、現行診断基準に沿って病型分類を行うことでその妥当性の検証を行うものである。また、重症度基準の妥当性を検証するため、経年的な身体機能の推移を把握した上で既存の重症度基準と比較することで現行の重症度認定指標の妥当性を検証する。これらの調査結果の診断基準、重症度認定項目への反映を目指す。

B. 研究方法

厚生労働省・特定疾患調査解析システムに2004年度から2008年度までに新規登録のあった脊髄小脳変性症患者6156例、多系統萎縮症患者

4949例を対象に発症率及び予後の評価を行った。各年度の年齢階級別人口と、年齢階級別新規申請者数より発症率（人口10万人対）を求めたのち、基準人口（昭和60年モデル）を乗じたものを期待発症数とした。

（倫理面への配慮）

国立保健医療科学院における倫理委員会の承認を受け、厚生労働省健康局疾病対策課よりデータの提供を受けた。

C. 研究結果

C.1 脊髄小脳変性症の疫学

2004～2008年度における脊髄小脳変性症の年齢調整発症率（人口10万人対）は、0.56～0.93であった。病型別では、孤発性0.28～0.46、常染色体優性遺伝性0.20～0.30、常染色体劣性遺伝性0.01～0.02、痙性対麻痺0.04～0.08であ

った。

男女比は、全体で 1:0.92 と男性に有意に多い傾向を示した。病型別では、孤発性 1:0.96、常染色体優性遺伝性 1:0.94、常染色体劣性遺伝性 1:0.91、痙性対麻痺 1:0.67 であった。とりわけ、痙性対麻痺は有意に男性に多い傾向を示した。

病型毎の発症率の相対リスクは、孤発性を 1 とした場合、常染色体優性遺伝性 0.55(0.52~0.58)、常染色体劣性遺伝性 0.02(0.02~0.03)、痙性対麻痺 0.14(0.13~0.15)、その他の遺伝性 0.02(0.02~0.03)、不明 0.06(0.06~0.07)であった。

常染色体優性遺伝性の内訳については、MJD(SCA3)23.6%、SCA6 31.3%、DRPLA 11.0%、SCA1 3.2%、SCA2 2.3%、SCA7 0.3%、その他の遺伝性 34%、不明 10%であった。常染色体劣性遺伝性の内訳は、Friedreich 失調症 14.8%、アプラタキシン欠損症 13.6%、ビタミン E 単独欠乏性失調症 4.9%、その他の遺伝性 50%、不明 11%であった。

常染色体優性遺伝性において各病型と画像所見との関係を調べたところ、DRPLA では大脳白質病変、脳幹萎縮、大脳萎縮が有意に高く認められた。また、3年後の改 ICARS(International Cooperative Ataxia Rating S)得点を目的変数とし重回帰分析を行った。Odds ratio>1 となったりリスク因子は発病年齢、初年度改 ICARS 点数、大脳白質病変あり、脳幹萎縮ありであった。孤発性に比べて、常染色体優性遺伝性、その他の遺伝性、痙性対麻痺は、改 ICARS による評価は良好であった。画像所見と病型を説明変数とした回帰樹木分析では、孤発性、常染色体劣性遺伝性の場合には脳幹萎縮があると予後が悪く、それ以外では大脳白質病変があると予後が悪いことが示された。

常染色体優性遺伝型で遺伝子型が判明している 250 名を対象に 3 年後の改 ICARS を目的変数として重回帰分析を行った。Odds ratio>1 のリスク因子は、性別(女)、初年度改 ICARS 点数で

あった。

C.2 多系統萎縮症の疫学

2004~2008 年度における多系統萎縮症(MSA)の年齢調整発症率(人口 10 万人対)は、0.45~0.53 であった。病型別では、線条体黒質変性症(SND)0.10~0.17、シャイ・ドレーガー症候群(SDS)0.05~0.07、オリブ橋小脳変性症(OPCA)0.28~0.34 であった。男女比は、全体で 1:0.85 と男性に有意に多い傾向を示した。病型別では、SND では 1:1.17、SDS では 1:0.37、OPCA では 1:0.84 と、SND は女性に多い傾向を示したが有意差は認められなかった。

MSA における病型別の神経症状の 3 年間の推移の比較について、SND は、登録時において歩行と姿勢(A~E)、小脳症状(F+G)、パーキンソニズム(H~K)、四肢の運動機能(F~K)、神経症状(A~K)のいずれの項目で SDS 及び OPCA と比較して高い値を示した。OPCA は、歩行と姿勢のすべての項目において悪化傾向にあった。SND は「前屈姿勢の有無」、「姿勢の安定性」以外で悪化傾向であった。SDS は「開眼時立位能力」以外で悪化傾向を示した。小脳症状では、SND が急激な悪化傾向を示した。四肢運動機能においても他疾患群と比較して有意に 2 年目以降の症状の悪化が認められた。

D. 考察

運動失調症の病態を明らかにするためには、全国規模での疾病登録が必要であり、2004~2008 年度の厚生労働省・特定疾患調査解析システムより提供されたデータを用いて疫学を明らかにした。脊髄小脳変性症の発症率(人口 10 万人対)は 0.56~0.93、男女比 1:0.92 と男性にやや多いことが示され、病型別では孤発性、常染色体優性遺伝性、痙性対麻痺、常染色体劣性遺伝性の順に多いことが示された。

一方、多系統萎縮症の年齢調整発症率(人口 10 万人対)は、0.45~0.53 と脊髄小脳変性症の約半数にとどまり、男女比は 1:0.85 と男性に多

い傾向を示した。病型別には、OPCA、SND、SDSの順に多い傾向を示した。脊髄小脳変性症の予後については、改 ICARS 得点を目的変数とした重回帰分析により、発病年齢、初年度改 ICARS 点数、大脳白質病変あり、脳幹萎縮ありがリスク因子となることが示された。孤発性と比較した場合、常染色体優性遺伝性、常染色体劣性遺伝性の予後は良好であることが示された。画像所見と病型のみを説明変数とした回帰樹木分析では、孤発性、常染色体劣性遺伝性の場合には脳幹萎縮があると予後が悪く、それ以外では大脳白質病変があると予後が悪いことが示された。常染色体優性遺伝型で遺伝子型が判明している場合は、性別(女)、初年度改 ICARS 点数がリスク因子となることが示された。

E. 結論

本研究では、特定疾患治療研究事業に登録された症例データに基づき、脊髄小脳変性症及び多系統萎縮症に対して年齢調整発症率(人口10万人対)を算出した。また、脊髄小脳変性症における予後因子を ICARS により明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
- 1) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan: Present Status and Future Prospects. *Neurologia medico-chirurgica*, 2016 in press.
- 2) 水島洋、金谷泰宏. 指定難病における患者登録制度-患者登録の重要性と現状の課題 Patient registry for designated intractable diseases. *医学のあゆみ* 258(12): p1123-1127, 2016.
- 3) 金谷泰宏. 難病制圧に向けてーアカデ

ミアにおけるイノベーション創出の現状と展望. *ビオフィリア* 7; p7-12, 2015.

- 4) 金谷泰宏. わが国における難病とは. *日医雑誌* 144(6):p1137-1139, 2015.
- 5) 水島 洋, 田辺麻衣, 金谷泰宏. 医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 *YAKUGAKU ZASSHI* 134(5); p599-605, 2014.
2. 学会発表
- 1) 金谷泰宏. 新たな難病制度における疾病登録の意義. 第73回日本公衆衛生学会総会; 2014年10月; 栃木. *日本公衆衛生雑誌*. 2014; p71-73 (10 特別付録)
- 2) Tomita N, Nakagawa Y, Kanatani Y. Medical Expense Subsidy Under the Specified Disease Treatment Research Programme in Japan: The Case of Parkinson's Disease. In: 9th World Congress on Health Economics; 2013 July 7-10; Sydney, Australia.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他

「難病疫学研究班」より「運動失調症政策班」への研究協力について

研究分担者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）

研究要旨

平成 27 年度より「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班（「難病疫学研究班」）から、疫学リエゾンとして「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（「運動失調症政策班」））に加わり、現在進行中の Japan consortium of Ataxias (J-CAT) への研究協力を行っている。

平成 27 年度、28 年度の 2 年間に於いて、J-CAT では Web 患者登録システムの構築や遺伝子検査体制整備、プロトコルの作成および倫理審査委員会での承認と作業を進め、平成 29 年 1 月より登録開始の運びとなった。わが国における脊髄小脳変性症の臨床研究のプラットフォームとして期待される J-CAT の今後の展望と課題について報告する。

A. 研究目的

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班（以下、「難病疫学研究班」）では、研究班の研究分担者・研究協力者を臨床班に疫学リエゾンとして配置し、臨床班と共同して疫学研究を進める体制を構築することを目的の一つとしている。平成 27 年度より、「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（以下、「運動失調症政策班」））に加わり、現在までのところ Japan consortium of Ataxias (J-CAT) の特に自然歴研究への協力を行っている。本プロジェクトによって臨床的観点のみならず、疫学的な観点からも診療や政策決定に有用な成果が得られるように協力を行うことがその目的である。平成 27 年度、28 年度での協力状況と今後の展望・課題について報告する。

B. 研究方法

難病疫学班においては、難治性疾患の患者に関する疫学データの継続的な収集・分析を行うことにより、難治性疾患の予防要因、予後、頻度分布の解明を目指すことを大きな 3 本の柱とし、難治性疾患を研究対象とする臨床研究班と協力して、これらの 3 課題に関する研究を推進していくことを目的としている。平成 27 年度より 9 疾患の臨床研究班との協力体制を構築しており、運動失調症政策班もそのうちの一つである。

運動失調症政策班では、平成 26 年より脊髄小脳変性症 (SCD) を対象に、1) 必要な臨床情報を伴う患者登録、2) 遺伝子検査による診断精度の向上、

3) 重要な病型の前向き自然歴調査、4) 遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を目的とした、Japan consortium of Ataxias (J-CAT) の構築に向けた準備を開始した。患者登録システムに関しては、既に筋疾患を対象としてクラウドサーバーを用いた Web 患者登録システムが構築されており¹⁾、このシステムを利用して登録を行う。研究班協力施設、国立精神・神経医療研究センター (NCNP)、難病情報センター、患者友の会を通じての情報公開を行って登録を進める。患者自ら Web システムにアクセスして登録をすることが可能であり、また患者からの申し出によって担当医が代理で登録することも可能である。

登録される臨床情報としては、診断名、発症年齢、初発症状、家族歴、modified Ranking Scale、一般身体所見、神経学的所見、Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)、unified MSA rating scale (UMSARS)、Motor Examination Scale、自律神経検査、血液検査、髄液検査、画像検査所見である。

(倫理面への配慮)

文部科学省・厚生労働省の「人を対照とする医学研究に関する倫理指針」に基づき、十分な倫理的配慮を行う方針である。J-CAT については本年度、既に国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

J-CAT は平成 26 年度より準備を進め、現在までにクラウドサーバーを用いた Web 登録システムの

構築、生体試料のロジスティックスの整備、多施設共同の遺伝子解析の体制の整備、研究計画の施設内倫理申請・承認手続きと作業を進め、平成 29 年 1 月より実際の患者登録の予行を開始した。J-CAT は患者本人が Web から登録を行うことが出来るシステムであるが、本格登録開始前に事前に NCNP に通院中の患者に登録方法を説明したところ、自分自身での登録に困難を感じる患者が多く、主治医に代理登録を依頼したいという意見が複数あったことから、平成 28 年度には、かかりつけ医による代理登録を含めたプロトコルの修正および倫理審査委員会での修正承認が必要となったこと、また主治医が代理で Web システムの ID、パスワードを発行して臨床情報を登録するためのシステムの改修作業も必要となった。まずは研究班協力施設における登録を進めることで、細かな課題を整理し、さらに登録件数が増加するための方策を検討していく。

D. 考察

疫学リエゾンとして協力することになる運動失調症政策班での研究としては、J-CAT における「自然歴調査」が、患者登録・自然歴調査による「予後の解明」という難病疫学研究班の目的の大きな 3 本柱の一つに該当することから、平成 27 年度に本研究の準備段階から参画し、円滑な研究遂行のため協力を行ってきた。

これまでの難病疫学研究班においては、特発性心筋症（拡張型心筋症・肥大型心筋症）の予後追跡調査²⁾³⁾、IgA 腎症の予後追跡調査⁴⁾⁵⁾などを行ってきており、こうした研究で蓄積されている方法論を J-CAT の自然歴研究に活用することで、精度の高い自然歴調査を行うことが可能になると考えられる。

自然歴調査の大きな目的の一つは、重要な病型について、前向きに追跡することで運動失調症状の進行や非運動失調症状の出現の特徴を明らかにすることである。海外においては、欧州での患者レジストリー共同研究である EUROSCA に登録された脊髄小脳失調症（SCA）1 型、2 型、3 型、6 型の患者 462 名を対象として、Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) スコアをアウトカムとして最大 8 年間の追跡を行った結果、SCA1 では 2.11 点/年、SCA2 では 1.49 点/年、SCA3 では 1.56 点/年、SCA6 では 0.80 点/年と運動失調症状の進展に病型間で差が認められていた⁶⁾。わが国においては、Dentatorubral-Pallidoluysian Atrophy (DRPLA: 歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症) や SCA31 といった海外では報告の少ない病型も多いことから、重要病型の自然歴についてはわが国独自のエビデンスが必要であること、また今後新たな治療方法の治験が行われる際のコントロールデータになる

ことも期待され、J-CAT 自然歴研究が重要な役割を果たすことになる。そのためには、患者の異動にも対応できる追跡調査体制、追跡調査項目、脱落例が生じないような追跡方法の検討などが必要である。

他にも J-CAT の予想される成果として、わが国における遺伝子検査によって判定される遺伝性脊髄小脳変性症の各病型の頻度分布の解明も考えられる。脊髄小脳変性症の遺伝子検査を自施設で行うことが可能な施設は国内においても限られていることから、検査を行うことが難しい施設においては遺伝子型未確定例が存在しており、そうした症例を J-CAT に登録して病型を確定させることにより、各病型の頻度の解明につながると考えられる。ただし、まずは試行的な形で登録がスタートするため、登録開始当初は登録データに偏りが存在することが予想される。頻度分布の解明のためには登録される症例がわが国の脊髄小脳変性症患者全体を反映しているかという代表性が疫学的には重要な検討課題となることから、居住地や登録施設の偏り、特定の病型の偏り、患者背景の偏りなどについて、登録継続中においても随時モニタリングを行っていく必要があると考えられる。

E. 結論

J-CAT は、遺伝学的未診断例の診断確定や重要な病型の自然歴の解明という重要な役割を果たすプロジェクトであり、わが国における脊髄小脳変性症臨床研究のプラットフォームとして今後さらに発展することが期待される。臨床的・疫学的観点から診療や政策決定に有用な成果が得られるためには、本システムが十分活用されることに加えて、長期的に継続可能なシステムと運用方法が必要になる。臨床班との情報共有の充実と体制や方法論の十分な議論を行うことができるよう、今後も本プロジェクトへ協力する方針である。

[参考文献]

- 1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 60.
- 2) Naseri-moadeli A, Miura K, Matsumori A, et al. Prognosis and prognostic factors in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide study. *Heart* 2007; 93: 711-5.
- 3) Miura K, Matsumori A, Naseri-moadeli A, et al. Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in

Japan: results from a nationwide study. Circ J 2008; 72: 343-8.

4) Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2800-8.

5) Goto M, Wakai K, Kawamura T, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3068-74.

6) Jacobi H, du Montcel ST, Bauer P, Giunti P, Cook A, et al. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. Lancet Neurol 2015; 14: 1101-1108.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT

研究分担者：氏 名 ¹⁾高橋 祐二、²⁾石川 欽也、³⁾宇川 義一、⁴⁾吉良 潤一、⁵⁾桑原 聡、⁶⁾佐々木 秀直、⁷⁾祖父江 元、⁸⁾高嶋 博、⁹⁾瀧山 嘉久、¹⁰⁾辻 省次、¹¹⁾中島 健二、¹²⁾小野寺 理、¹³⁾吉田 邦広、¹⁾水澤 英洋

所属 ¹⁾ 国立精神・神経医療研究センター病院、²⁾東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・健康人生推進センター、³⁾ 福島県立医科大学神経内科学、⁴⁾九州大学大学院医神経内科、⁵⁾ 千葉大学医学部神経内科学、⁶⁾ 北海道大学大学院神経内科学、⁷⁾ 名古屋大学大学院神経内科学、⁸⁾ 鹿児島大学大学院神経内科・老年病学、⁹⁾ 山梨大学医学部神経内科学、¹⁰⁾ 東京大学医学部附属病院神経内科、¹¹⁾ 鳥取大学医学部脳神経内科学、¹²⁾ 新潟大学脳研究所神経内科学、¹³⁾ 信州大学医学部神経難病学講座神経分子遺伝学

運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT を構築し、必要な臨床情報を伴う患者登録、遺伝子検査による診断精度の向上、重要な病型の前向き自然歴研究、遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を行う。1)クラウドサーバーを用いた Web 登録システムを構築した。2) 生体試料のロジスティックスを整備した。3)多施設共同の遺伝子解析の体制を整備した。4)研究計画の施設内倫理申請を行い、承認を得た。5) システムを試験的に運用し、課題の抽出及び修正を行った。6)実際の患者登録を開始した。研究期間内に 48 例の登録が得られた。一方、効率よい遺伝子検査体制の構築のために、脊髄書脳変性症患者 133 名の遺伝子検査を行い、分子疫学に基づく効率的な遺伝子検査の流れを設定した。J-CAT は、運動失調症の疫学解明、診断精度向上、自然歴確立に有用であると考えられる。

A. 研究目的

本研究では、脊髄小脳変性症(SCD)を対象に、1) 必要な臨床情報を伴う患者登録 2) 遺伝子検査による診断精度の向上 3) 重要な病型の前向き自然歴研究 4) 遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を達成するための患者登録システム J-CAT(Japan Consortium of ATaxia)を構築することを目的としている。

B. 研究方法

患者登録システムの構築においては、詳細な臨床情報の登録と更新、個人情報保護、グローバル

レジストリーとの連結可能性、継続した運営などが重要である。当施設ではすでにこれらの条件を充足した筋疾患の症例登録システム Remudy が 2009 年より稼働している ¹⁾。J-CAT の構築においてもこのシステムを応用する。1)クラウドサーバーを用いた Web 患者登録システム、2)SRL を活用した遺伝子検査検体ロジスティックス、3)各検査施設と連携した脊髄小脳変性症の遺伝子検査体制、4)Clinical research coordinator (CRC)による電話インタビューを組み込んだ前向き自然歴調査体制の構築を行う。研究期間内に患者登録を推進し、研究目的を達成する。

(倫理面への配慮)

J-CAT の研究計画について倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

C. 研究結果

クラウドサーバーを用いた Web 登録システムを構築した。本システムは独自の検索可能暗号化の手法により、VPN と同等の安全性を認証されている。臨床情報・検査の登録項目を実装した。一方、多施設共同の遺伝子検査体制の整備を行った。遺伝形式と疾患頻度、検査の労力と費用を考慮した遺伝子検査の流れを構築した。SRL を介した検体ロジスティクスを整備した。また、J-CAT の研究計画について倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。実際にシステムの試験的運用を行い、臨床情報入力の際に医師が補助的に入力するための方式及び倫理的枠組みを整備した。H28 年 12 月より登録を開始し、年度終了時まで 48 名の登録が得られた。

一方、効率よい遺伝子検査システムの構築には、疾患の分子疫学の解明が必要である。SCD 133 例において、SCA1, SCA2, MJD, SCA6, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, DRPLA の遺伝子検査を行った。複数世代発症例 61 例中 44 例(72.1%) (MJD 13 例、SCA31 13 例、DRPLA 11 例、SCA6 5 例、SCA1 1 例、SCA2 1 例)、同胞発症例 13 例中 7 例(53.8%) (SCA6 4 例、SCA31 3 例)、孤発例 59 例中 5 例(8.5%) (SCA6 2 例、DRPLA 2 例、SCA31 1 例) に遺伝性 SCD の病因遺伝子変異を同定した。孤発性皮質性小脳失調症(CCA)にも一定の割合で家族性 SCD が認められることを裏付ける結果であった。

さらに、40 歳以下の発症例について、常染色体劣性遺伝性 SCD を中心に分子遺伝学的な解析を追加した。同胞発症例と孤発例の計 27 例に対して、*APTX*, *SACS* 及び、未診断の運動失調症で変異頻度の高いことが最近報告された *SPG7*²⁾ の全エクソンを直接塩基配列検査法で解析した。全体で、新規の同義性塩基置換を 4 個 (ホモ接合性 1 個、ヘテロ接合性 3 個)、既知の非同義性塩基置換を 6 個 (ホモ接合性 1 個、ヘテロ接合性 5 個)、既知の同

義性塩基置換を 101 個 (ホモ接合性 5 個、ヘテロ接合性 96 個) 認めた。*SACS* 遺伝子において、新規の複合ヘテロ接合性欠失変異を認め、病原性変異と考えられた。変異陽性例は、典型的な臨床経過及び画像所見を呈していた。他には明らかな病原性変異は認めなかった。

また、小脳性運動失調、感覚性末梢神経障害を有する兄妹例において、MJD の複合ヘテロ接合性中間型アリルを認めた。中間型アリルをヘテロ接合性に有する同胞には明らかな類症を認めなかった。MJD の中間型アリルの臨床的意義を考える上で重要な症例と考えられた。

D. 考察

J-CAT 開始後、順調に登録患者数の増加を認めており、全国の遺伝子検査のニーズに対応した利便性の高いシステムである事が示されたと考える。今後については、前向き自然歴研究における評価項目の選定、Clinical research coordinator(CRC) による電話インタビューの体制を整える。

遺伝子検査においては、若年発症例における本邦での分子疫学は、既報告と異なっている可能性が考えられた。*SACS* 遺伝子については、巨大な遺伝子であり解析には手間がかかること、今回の解析では非典型例における変異は認められなかったことから、遺伝子解析は特徴的な所見を呈した症例に限定するのが効率的と考えられた。また、exome-first approach の有効性が示唆された。

E. 結論

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT は、運動失調症の疫学研究、診断精度向上、自然歴確立に有用であると考えられる。

[参考文献]

1). Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, et al. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). Orphanet journal of rare

diseases. 2013;8:60.

2). Pfeffer, G., Pyle, A., Griffin, H., Miller, J., Wilson, V., Turnbull, L., Fawcett, K., Sims, D., Eglon, G., Hadjivassiliou, M., Horvath, R., Németh, A. & Chinnery, P.F. SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia. *Neurology* 2015, 84, 1174-1176.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表(2014/4/1~2017/3/31発表)

1.論文発表

1. Takahashi, Y., Kanai, M., Taminato, T., Watanabe, S., Matsumoto, C., Araki, T., Okamoto, T., Ogawa, M. & Murata, M. Compound heterozygous intermediate MJD alleles cause cerebellar ataxia with sensory neuropathy. *Neurology. Genetics* 3, e123, 2016.
2. Mitsui, J., Matsukawa, T., Sasaki, H., Yabe, I., Matsushima, M., Durr, A., Brice, A., Takashima, H., Kikuchi, A., Aoki, M., Ishiura, H., Yasuda, T., Date, H., Ahsan, B., Iwata, A., Goto, J., Ichikawa, Y., Nakahara, Y., Momose, Y., Takahashi, Y., Hara, K., Kakita, A., Yamada, M., Takahashi, H., Onodera, O., Nishizawa, M., Watanabe, H., Ito, M., Sobue, G., Ishikawa, K., Mizusawa, H., Kanai, K., Hattori, T., Kuwabara, S., Arai, K., Koyano, S., Kuroiwa, Y., Hasegawa, K., Yuasa, T., Yasui, K., Nakashima, K., Ito, H., Izumi, Y., Kaji, R., Kato, T., Kusunoki, S., Osaki, Y., Horiuchi, M., Kondo, T., Murayama, S., Hattori, N., Yamamoto, M., Murata, M., Satake, W., Toda, T., Filla, A., Klockgether, T., Wullner, U., Nicholson, G., Gilman, S., Tanner, C.M., Kukull, W.A., Stern, M.B., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q., Masliah, E., Low, P.A., Sandroni, P., Ozelius, L.J., Foroud, T. & Tsuji, S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Annals of clinical and translational neurology* 2015;2,

417-426.

3. Shimazaki, H., Honda, J., Naoi, T., Namekawa, M., Nakano, I., Yazaki, M., Nakamura, K., Yoshida, K., Ikeda, S.I., Ishiura, H., Fukuda, Y., Takahashi, Y., Goto, J., Tsuji, S. & Takiyama, Y. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(9), 1024-1028, 2014.
4. Ishiura, H., Takahashi, Y., Hayashi, T., Saito, K., Furuya, H., Watanabe, M., Murata, M., Suzuki, M., Sugiura, A., Sawai, S., Shibuya, K., Ueda, N., Ichikawa, Y., Kanazawa, I., Goto, J. & Tsuji, S. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 59, 163-172, 2014.

2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

1. Yuka Hama, Masahiro Kanai, Yohei Aoshima, Shoko Watanabe, Miho Murata, Yuji Takahashi. Mutational analysis of causative genes for autosomal recessive spinocerebellar degeneration (AR-SCD) to delineate molecular epidemiology of early-onset SCD. American Society of Human Genetics 66th Annual Meeting, Vancouver, Canada, Oct. 18-22, 2016
2. Yuji Takahashi, Masahiro Kanai, Shoko Watanabe, Miho Murata. Genetic aspects of sporadic spinocerebellar degeneration in the Japanese population. American Society of Human Genetics 65th Annual Meeting, Baltimore, Maryland, USA, Oct. 6-10, 2015.

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

なし

1.特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし